

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Reblozyl 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Reblozyl 75 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Reblozyl 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 25 mg luspaterceptu. Po rekonstytucji każdy ml roztworu zawiera 50 mg luspaterceptu.

Reblozyl 75 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 75 mg luspaterceptu. Po rekonstytucji każdy ml roztworu zawiera 50 mg luspaterceptu.

Luspatercept jest wytwarzany w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań).

Biały lub białawy liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Reblozyl jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów, z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Reblozyl jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z niedokrwistością związaną z β -talasemią zależną od transfuzji i niezależną od transfuzji (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Reblozyl powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w leczeniu chorób hematologicznych.

Dawkowanie

Przed każdorazowym podaniem produktu leczniczego Reblozyl należy ocenić stężenie hemoglobiny (Hb) pacjentów. Jeśli przed podaniem dawki zostanie przeprowadzona transfuzja czerwonych krwinek, na potrzeby dawkowania należy wziąć pod uwagę stężenie Hb sprzed transfuzji.

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Reblozyl to 1,0 mg/kg raz na 3 tygodnie.

- *Zespoły mielodysplastyczne*

W przypadku pacjentów, którzy nie są niezależni od transfuzji czerwonych krwinek po podaniu co najmniej 2 kolejnych dawek w dawce początkowej wynoszącej 1,0 mg/kg, dawka powinna zostać zwiększona do 1,33 mg/kg. Jeśli pacjenci nie są niezależni od transfuzji czerwonych krwinek po podaniu co najmniej 2 kolejnych dawek wynoszących 1,33 mg/kg, dawka powinna zostać zwiększona do 1,75 mg/kg. Zwiększanie dawki nie powinno następować częściej niż co 6 tygodni (2 podania) i nie powinno przekraczać maksymalnej dawki wynoszącej 1,75 mg/kg co 3 tygodnie. Nie należy zwiększać dawki bezpośrednio po opóźnieniu przyjęcia dawki.

W przypadku pacjentów, u których stężenie Hb przed podaniem dawki będzie wynosić >9 g/dl i którzy jeszcze nie osiągnęli niezależności od transfuzji, może być wymagane zwiększenie dawki wedle uznania lekarza. Nie można wykluczyć ryzyka, że w przypadku jednoczesnego stosowania transfuzji, stężenie Hb wzrośnie do poziomu wyższego niż stężenie docelowe.

Jeśli u pacjenta nastąpi utrata odpowiedzi (tj. niezależności od transfuzji), dawka powinna zostać zwiększona o jeden poziom dawki (patrz Tabela 1).

- *β -talasemia zależna od transfuzji*

W przypadku pacjentów, u których nie nastąpi odpowiedź, definiowana jako zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o co najmniej jedną trzecią po podaniu ≥ 2 kolejnych dawek (6 tygodni) w dawce początkowej wynoszącej 1,0 mg/kg, dawka powinna zostać zwiększona do 1,25 mg/kg. Dawki nie należy zwiększać do wartości powyżej maksymalnej dawki wynoszącej 1,25 mg/kg co 3 tygodnie.

Jeśli u pacjenta nastąpi utrata odpowiedzi (zależność od transfuzji czerwonych krwinek ponownie się zwiększy po początkowej odpowiedzi), dawka powinna zostać zwiększona o jeden poziom dawki (patrz Tabela 2).

- *β -talasemia niezależna od transfuzji*

U pacjentów, u których nie wystąpi odpowiedź lub odpowiedź nie będzie się utrzymywać, definiowana jako zwiększenie wyjściowego stężenia Hb przed rozpoczęciem leczenia o ≥ 1 g/dl, po podaniu ≥ 2 kolejnych dawek (6 tygodni) przy tym samym poziomie dawki (przy braku transfuzji, tj. co najmniej 3 tygodnie po ostatniej transfuzji), dawkę należy zwiększyć o jeden poziom dawki (patrz Tabela 2). Dawka nie powinna przekraczać maksymalnej dawki wynoszącej 1,25 mg/kg co 3 tygodnie.

Zwiększenie do następnego poziomu dawki

Zwiększenie do następnego poziomu dawki biorąc pod uwagę aktualną dawkę przedstawiono poniżej.

Tabela 1.: Zwiększenie do następnego poziomu dawki w przypadku MDS

Aktualna dawka	Zwiększona dawka
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

Tabela 2.: Zwiększenie do następnego poziomu dawki w przypadku β -talasemii

Aktualna dawka	Zwiększona dawka
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

* Dotyczy tylko β -talasemii niezależnej od transfuzji.

Zmniejszenie dawki i opóźnione podanie dawki

W przypadku zwiększenia stężenia Hb o wartość >2 g/dl w ciągu 3 tygodni przy braku transfuzji w porównaniu z wartością Hb przy poprzedniej dawce, dawka produktu leczniczego Reblozyl powinna zostać zmniejszona o jeden poziom dawki.

Jeśli stężenie Hb wynosi $\geq 11,5$ g/dl przy braku transfuzji przez co najmniej 3 tygodnie, podanie dawki powinno zostać opóźnione do momentu, aż stężenie Hb osiągnie wartość $\leq 11,0$ g/dl. W przypadku towarzyszącego szybkiego wzrostu stężenia Hb (>2 g/dl w ciągu 3 tygodni przy braku transfuzji) w porównaniu z wartością Hb przy poprzedniej dawce, należy rozważyć zmniejszenie dawki do jednego poziomu w dół po podaniu dawki z opóźnieniem.

Nie należy zmniejszać dawki poniżej 0,8 mg/kg (w przypadku MDS lub β -talasemii zależnej od transfuzji) i poniżej 0,6 mg/kg (w przypadku β -talasemii niezależnej od transfuzji).

Poniżej przedstawiono zmniejszenie dawki podczas leczenia luspaterceptem.

Tabela 3.: Zmniejszenie dawki w przypadku MDS

Aktualna dawka	Zmniejszona dawka
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tabela 4.: Zmniejszenie dawki w przypadku β -talasemii

Aktualna dawka	Zmniejszona dawka
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

* Dotyczy tylko β -talasemii niezależnej od transfuzji.

Modyfikacja dawki z powodu działań niepożądanych

Zalecenia dotyczące przerwania lub zmniejszenia dawki w przypadku działań niepożądanych związanych z leczeniem luspaterceptem przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5.: Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki

Działania niepożądane związane z leczeniem*	Zalecenia dotyczące dawkowania
Działania niepożądane stopnia 2. (patrz punkt 4.8), w tym nadciśnienie tętnicze stopnia 2 (patrz punkty 4.4 i 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Wstrzymać leczenie • Wdrożyć ponownie leczenie od poprzedniej dawki, gdy działanie niepożądane ulegnie poprawie lub nastąpi powrót do wartości wyjściowych
Nadciśnienie tętnicze stopnia ≥ 3 . (patrz punkty 4.4 i 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Wstrzymać leczenie • Wdrożyć ponownie leczenie od zmniejszonej dawki, gdy nadciśnienie będzie odpowiednio kontrolowane, zgodnie ze wskazówkami dotyczącymi zmniejszania dawki
Inne utrzymujące się działania niepożądane stopnia ≥ 3 . (patrz punkt 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Wstrzymać leczenie • Wdrożyć ponownie leczenie od poprzedniej lub zmniejszonej dawki, gdy działanie niepożądane ulegnie poprawie lub nastąpi powrót do wartości wyjściowych, zgodnie ze wskazówkami dotyczącymi zmniejszania dawki
Pozaszpikowe nowotwory układu krwiotwórczego (ang. <i>extramedullary haemopoiesis</i> [EMH] masses) powodujące ciężkie powikłania (patrz punkty 4.4 i 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Przerwać leczenie

* Stopień 1.: łagodne; stopień 2.: umiarkowane; stopień 3.: ciężkie; stopień 4.: zagrażające życiu.

Pominięcie dawek

W przypadku pominięcia lub opóźnienia w stosunku do zaplanowanego podania leku pacjentowi należy jak najszybciej podać produkt leczniczy Reblozyl, a dawkowanie powinno być kontynuowane zgodnie z zaleceniami, z odstępem co najmniej 3 tygodni pomiędzy dawkami.

Pacjenci, u których nastąpiła utrata odpowiedzi

Jeżeli u pacjentów nastąpi utrata odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Reblozyl, należy ocenić czynniki przyczynowe (np. epizod krwawienia). Jeżeli typowe przyczyny utraty odpowiedzi hematologicznej zostaną wykluczone, należy rozważyć zwiększenie dawki w sposób opisany powyżej dla konkretnego wskazania leczniczego (patrz Tabela 1. i Tabela 2.).

Przerwanie stosowania produktu leczniczego

Stosowanie produktu leczniczego Reblozyl należy przerwać, jeżeli u pacjenta nie nastąpi zmniejszenie zależności od transfuzji (u pacjentów z MDS lub β -talasemią zależnymi od transfuzji) lub zwiększenie stężenia Hb w stosunku do wartości wyjściowej przy braku transfuzji (u pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji) po 9 tygodniach leczenia (3 dawkach) przy maksymalnym poziomie dawki, jeżeli nie stwierdzono innych przyczyn wyjaśniających niepowodzenie odpowiedzi (np. krwawienie, zabieg chirurgiczny, inne choroby współistniejące) lub w przypadku wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki początkowej nie jest wymagane w przypadku produktu leczniczego Reblozyl (patrz punkt 5.2). Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z β -talasemią w wieku ≥ 60 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dostosowanie dawki początkowej nie jest wymagane w przypadku pacjentów, u których stężenie bilirubiny całkowitej (BIL) wynosi $>$ górnej granicy normy (GGN) i (lub) aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AST) wynosi $< 3 \times$ GGN (patrz punkt 5.2).

Nie można sformułować konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania w przypadku pacjentów z ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN lub uszkodzeniem wątroby stopnia ≥ 3 wg CTCAE z powodu braku danych (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dostosowanie dawki początkowej nie jest wymagane w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego [szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) od <90 do ≥ 30 ml/min/1,73 m²]. Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Nie można sformułować konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) z powodu braku danych klinicznych (patrz punkt 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w punkcie wyjściowym obserwowano większą ekspozycję (patrz punkt 5.2). W związku z tym pacjentów tych należy ściśle monitorować pod kątem działań niepożądanych i odpowiednio dostosować dawkę (patrz Tabela 5.).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Reblozyl u dzieci i młodzieży we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne oraz u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu β -talasemia nie jest właściwe. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Reblozyl u dzieci w wieku od 6 lat do mniej niż 18 lat we wskazaniu β -talasemia. Dane niekliniczne znajdują się w punkcie 5.3.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Po rekonstytucji roztwór produktu leczniczego Reblozyl należy wstrzyknąć podskórnie w górną część ramienia, udo lub brzuch. Należy obliczyć dokładną całkowitą objętość sporządzonego roztworu wymaganego dla pacjenta i pobrać ją powoli z jednodawkowej fiolki/fiolek do strzykawki.

Zalecana maksymalna objętość produktu leczniczego w miejscu wstrzyknięcia wynosi 1,2 ml. Jeśli wymagane jest podanie więcej niż 1,2 ml, całkowita objętość powinna zostać podzielona na oddzielne wstrzyknięcia o podobnej objętości i podawana w różne miejsca, stosując tę samą okolicę anatomiczną, ale po przeciwnej stronie ciała.

Jeśli wymagane są wielokrotne wstrzyknięcia, do każdego wstrzyknięcia podskórnego należy użyć nowej strzykawki i igły. Z fiolki należy podać nie więcej niż jedną dawkę.

Jeśli roztwór produktu leczniczego Reblozyl został schłodzony po rekonstytucji, należy go wyjąć z lodówki 15–30 minut przed wstrzyknięciem, aby umożliwić osiągnięcie temperatury pokojowej. Zwiększy to komfort wstrzyknięcia.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Cięża (patrz punkt 4.6).
- Pacjenci wymagający leczenia w celu kontrolowania wzrostu nowotworów EMH (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

W przypadku pacjentów z β -talasemią zgłaszano zdarzenia zakrzepowo-zatorowe u 3,6% (8/223) pacjentów leczonych luspaterceptem w części badania przedrejestracyjnego prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów zależnych od transfuzji oraz u 0,7% (1/134) pacjentów w otwartej części badania przedrejestracyjnego u pacjentów niezależnych od transfuzji. Zgłoszone zdarzenia zakrzepowo-zatorowe obejmowały zakrzepicę żył głębokich, zakrzepicę żył wrotnych, zatorowość płucną, udar niedokrwienny i zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych (patrz punkt 4.8). U wszystkich pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, wykonano splenektomię i występował u nich co najmniej jeden inny czynnik ryzyka wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego (np. trombocytoza lub towarzyszące stosowanie hormonalnej terapii zastępczej w wywiadzie). Wystąpienie zdarzenia zakrzepowo-zatorowego nie było skorelowane z podwyższonymi stężeniami Hb. Potencjalne korzyści związane z leczeniem luspaterceptem należy rozważyć w odniesieniu do potencjalnego ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z β -talasemią, u których wykonano splenektomię i u których występują inne czynniki ryzyka wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego. Należy rozważyć profilaktykę przeciwzakrzepową według aktualnych wytycznych klinicznych w przypadku pacjentów z β -talasemią, w przypadku których występuje wyższe ryzyko.

Pozaszpikowe nowotwory układu krwiotwórczego

U pacjentów z β -talasemią zależną od transfuzji pozaszpikowe nowotwory układu krwiotwórczego (ang. *extramedullary haemopoiesis* [EMH] *masses*) obserwowano u 3,2% (10/315) pacjentów leczonych luspaterceptem w badaniu przedrejestracyjnym i w długoterminowym badaniu obserwacyjnym. Objawy ucisku rdzenia kręgowego związane z nowotworami EMH wystąpiły u 1,9% (6/315) pacjentów leczonych luspaterceptem (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji nowotwory EMH obserwowano u 6,3% (6/96) pacjentów leczonych luspaterceptem w badaniu przedrejestracyjnym. Objawy ucisku rdzenia kręgowego związane z nowotworami EMH wystąpiły u 1,0% (1/96) pacjentów leczonych luspaterceptem. W otwartej części badania nowotwory EMH obserwowano u 2 dodatkowych pacjentów, łącznie u 8/134 (6,0%) pacjentów (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z nowotworami EMH może wystąpić nasilenie tych nowotworów i powikłań podczas leczenia. Objawy podmiotowe i przedmiotowe mogą się różnić w zależności od umiejscowienia anatomicznego. Pacjentów należy monitorować na początku i w trakcie leczenia pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych lub powikłań wynikających z nowotworów EMH i należy leczyć zgodnie z wytycznymi klinicznymi. Leczenie luspaterceptem należy przerwać w przypadku poważnych powikłań związanych z nowotworami EMH.

Podwyższone ciśnienie krwi

W badaniach przedrejestracyjnych dotyczących MDS i β -talasemii u pacjentów leczonych luspaterceptem wykazano średni wzrost skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi o 5 mmHg w stosunku do wartości wyjściowej (patrz punkt 4.8). Zwiększoną częstość występowania nadciśnienia tętniczego obserwowano w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia u pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji leczonych luspaterceptem (patrz punkt 4.8).

Leczenie należy rozpocząć tylko wówczas, gdy ciśnienie krwi jest odpowiednio kontrolowane. Ciśnienie krwi należy monitorować przed każdym podaniem luspaterceptu. Dawka luspaterceptu może wymagać dostosowania lub może być podana z opóźnieniem, a pacjentów należy leczyć z powodu nadciśnienia zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi (patrz Tabela 5. w punkcie 4.2). W przypadku utrzymującego się nadciśnienia tętniczego lub zaostrzenia występującego wcześniej nadciśnienia należy ponownie ocenić potencjalne korzyści z leczenia produktem leczniczym Reblozyl.

Złamanie urazowe

U pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji złamania urazowe obserwowano u 8,3% (8/96) pacjentów leczonych luspaterceptem. Pacjentów należy poinformować o ryzyku złamania urazowego.

Zawartość sodu

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji. Jednoczesne stosowanie środków chelatujących żelazo nie miało wpływu na farmakokinetykę luspaterceptu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Reblozyl i przez okres co najmniej 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Reblozyl należy wykonać test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Reblozyl u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3). Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Reblozyl u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Reblozyl jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę, należy przerwać przyjmowanie produktu leczniczego Reblozyl.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy luspatercept lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Luspatercept wykryto w mleku karmiących samic szczurów (patrz punkt 5.3). Ze względu na nieznane działania niepożądane luspaterceptu u noworodków lub niemowląt należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem leczniczym Reblozyl i przez okres 3 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki, lub czy przerwać leczenie produktem leczniczym Reblozyl, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Wpływ luspaterceptu na płodność u ludzi jest nieznany. Na podstawie obserwacji u zwierząt luspatercept może powodować upośledzenie płodności kobiet (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Reblozyl wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność reagowania podczas wykonywania tych czynności może być ograniczona z powodu ryzyka zmęczenia, zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego, zawrotów głowy lub omdlenia (patrz punkt 4.8). W związku z tym należy poinstruować pacjentów, aby zachowali ostrożność do momentu, aż poznają ewentualny wpływ na ich zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zarys profilu bezpieczeństwa

Zespoły mielodysplastyczne

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Reblozyl (u co najmniej 15% pacjentów) były zmęczenie, biegunka, osłabienie, nudności, zawroty głowy, ból pleców i ból głowy. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 (u co najmniej 2% pacjentów) były między innymi omdlenie/stan przedomdleniowy, zmęczenie, nadciśnienie tętnicze i osłabienie. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (u co najmniej 2% pacjentów) były zakażenie układu moczowego, ból pleców i omdlenie.

Oslabienie, zmęczenie, zawroty głowy i ból głowy występowały częściej w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia.

Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 2,0% pacjentów leczonych luspaterceptem. Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia w grupie lezonej luspaterceptem były zmęczenie i ból głowy.

β-talasemia zależna od transfuzji

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Reblozyl (u co najmniej 15% pacjentów) były ból głowy, ból kości i ból stawów. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym stopnia ≥ 3 była hiperurykemia. Najcięższe zgłaszane działania niepożądane obejmowały zdarzenia zakrzepowo-zatorowe: zakrzepicę żył głębokich, udar niedokrwienny, zakrzepicę żył wrotnych i zatorowość płucną (patrz punkt 4.4).

Ból kości, osłabienie, zmęczenie, zawroty głowy i ból głowy występowały częściej w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia.

Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 2,6% pacjentów leczonych luspaterceptem. Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia w grupie lezonej luspaterceptem były ból stawów, ból pleców, ból kości i ból głowy.

β-talasemia niezależna od transfuzji

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Reblozyl (u co najmniej 15% pacjentów) były ból kości, ból głowy, ból stawów, ból pleców, stan przednadcisnieniowy i nadciśnienie tętnicze. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym stopnia ≥ 3 i najcięższym zgłaszanym działaniem niepożądanym (co najmniej 2% pacjentów) było złamanie urazowe. Ucisk na rdzeń kręgowy z powodu nowotworów EMH wystąpił u 1% pacjentów.

Ból kości, ból pleców, zakażenia górnych dróg oddechowych, bóle stawów, ból głowy i stan przednadcisnieniowy występowały częściej w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia.

Większość działań niepożądanych produktu nie była ciężka i nie wymagała przerwania leczenia. Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 3,1% pacjentów leczonych luspaterceptem. Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia to ucisk rdzenia kręgowego, hematopoeza pozaszpikowa i bóle stawów.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniższa Tabela 6. zawiera dane dotyczące najwyższej częstości występowania każdego działania niepożądanego, które zaobserwowano u pacjentów i zgłaszano w badaniach przedrejestracyjnych dotyczących MDS, β-talasemii i w długoterminowym badaniu obserwacyjnym. Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów i preferowanych terminów. Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 6. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Reblozyl w przypadku MDS i (lub) β-talasemii w trzech badaniach przedrejestracyjnych

Klasyfikacja układów i narządów	Preferowany termin	Częstość (wszystkie stopnie) w przypadku MDS	Częstość (wszystkie stopnie) w przypadku β-talasemii
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie oskrzeli	Bardzo często	Często ^a
	zakażenie dróg moczowych	Bardzo często	Często ^a
	zakażenie górnych dróg oddechowych	Często	Bardzo często ^a

Klasyfikacja układów i narządów	Preferowany termin	Częstość (wszystkie stopnie) w przypadku MDS	Częstość (wszystkie stopnie) w przypadku β -talasemii
	grypa	Często	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	hematopoeza pozaszpikowa ^{VI}	Częstość nieznana ^{VII}	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość ^{I, VI}	Często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperurykemia	Często	Często
Zaburzenia psychiczne	bezsenność	Często	Bardzo często ^b
	stany lękowe		Często
	drażliwość		Często
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy	Bardzo często	Bardzo często
	ból głowy	Bardzo często	Bardzo często
	migrena		Często ^b
	ucisk rdzenia kręgowego ^{VI}		Często
	omdlenie/stan przedomdleniowy	Często	Często ^a
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego lub pozycyjne zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często	Często ^a
Zaburzenia naczyniowe	stan przednadciśnieniowy		Bardzo często ^b
	nadciśnienie tętnicze ^{II, VI}	Często	Bardzo często
	zdarzenia zakrzepowo-zatorowe ^{IV, VI}	Często	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel	Bardzo często	
	krwawienie z nosa	Często	Często ^b
	duszność	Bardzo często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha	Często	Bardzo często ^b
	biegunka	Bardzo często	Bardzo często ^a
	nudności	Bardzo często	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Preferowany termin	Częstość (wszystkie stopnie) w przypadku MDS	Częstość (wszystkie stopnie) w przypadku β -talasemii
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej		Często ^V
	zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej		Bardzo często ^V
	zwiększone stężenie bilirubiny we krwi		Bardzo często ^V
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców	Bardzo często	Bardzo często
	bóle stawów ^{VI}	Często	Bardzo często
	ból kości ^{VI}	Często	Bardzo często
Zaburzenia nerek i układu moczowego	proteinuria		Często ^b
	albuminuria		Często ^b
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	objawy grypopodobne	Często	
	zmęczenie	Bardzo często	Bardzo często ^a
	osłabienie	Bardzo często	Bardzo często
	reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^{III, VI}	Często	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	złamanie urazowe ^{VI}		Często ^b

* Trzy badania przedrejestracyjne to ACE-536-MDS-001(MDS), ACE-536-B-THAL-001 (β -talasemia zależna od transfuzji) i ACE-536-B-THAL-002 (β -talasemia niezależna od transfuzji).

^INadwrażliwość obejmuje obrzęk powiek, nadwrażliwość na lek, obrzęk twarzy, obrzęk okołoooczodołowy, obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk warg, wysypkę polekową.

^{II}Nadciśnienie obejmuje samoistne nadciśnienie, nadciśnienie i przełom nadciśnieniowy.

^{III}Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia i wysypkę w miejscu wstrzyknięcia.

^{IV}Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe obejmują zakrzepicę żył głębokich, zakrzepicę żył wrotnych, udar niedokrwienny i zatorowość płucną.

^VCzęstość jest oparta na wartościach laboratoryjnych dowolnego stopnia.

^{VI}Patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych.

^{VII}Zgłoszono dopiero po dopuszczeniu do obrotu.

^aDziałania niepożądane obserwowane w badaniu ACE-536-B-THAL-001 dotyczącym β -talasemii zależnej od transfuzji.

^bDziałania niepożądane obserwowane w badaniu ACE-536-B-THAL-002 dotyczącym β -talasemii niezależnej od transfuzji.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ból kości

Ból kości zgłoszono u 36,5% pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji leczonych luspaterceptem (placebo 6,1%), u 19,7% pacjentów z β -talasemią zależną od transfuzji leczonych luspaterceptem (placebo 8,3%) oraz u 2,6% pacjentów z MDS leczonych luspaterceptem (placebo 3,9%). U pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji leczonych luspaterceptem większość zdarzeń (32/35) miała stopień nasilenia 1.-2., przy czym 3 zdarzenia miały 3. stopień nasilenia. Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu bólu kości. U pacjentów z β -talasemią zależną od transfuzji leczonych luspaterceptem ból kości występował najczęściej w okresie pierwszych 3 miesięcy (16,6%) w porównaniu z miesiącami 4–6 (3,7%). Większość zdarzeń (41/44 zdarzeń) miała stopień nasilenia 1.-2., przy czym 3 zdarzenia miały 3. stopień nasilenia. Jedno z 44 zdarzeń było poważne, a 1 zdarzenie doprowadziło do przerwania leczenia.

Bóle stawów

Bóle stawów zgłoszono u 29,2% pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji leczonych luspaterceptem (placebo 14,3%), u 19,3% pacjentów z β -talasemią zależną od transfuzji leczonych luspaterceptem (placebo 11,9%) oraz u 5,2% pacjentów z MDS leczonych luspaterceptem (placebo 11,8%). U pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji leczonych luspaterceptem większość zdarzeń (26/28) miała stopień nasilenia 1.-2, przy czym 2 zdarzenia miały 3. stopień nasilenia. U pacjentów z β -talasemią zależną od transfuzji i β -talasemią niezależną od transfuzji leczonych luspaterceptem bóle stawów doprowadziły do przerwania leczenia odpowiednio u 2 pacjentów (0,9%) i u 1 pacjenta (1,0%).

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów leczonych luspaterceptem wystąpił średni wzrost skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi o 5 mmHg w stosunku do punktu wyjściowego, którego nie zaobserwowano u pacjentów przyjmujących placebo. Nadciśnienie zgłoszono u 8,5% pacjentów z MDS leczonych luspaterceptem (placebo 9,2%), u 19,8% pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji leczonych luspaterceptem (placebo 2,0%) oraz u 8,1% pacjentów z β -talasemią zależną od transfuzji leczonych luspaterceptem (placebo 2,8%). Patrz punkt 4.4.

Zwiększoną częstość występowania nadciśnienia tętniczego obserwowano w okresie pierwszych 8-12 miesięcy u pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji leczonych luspaterceptem. Patrz punkt 4.4.

Nadciśnienie tętnicze o 3. stopniu nasilenia zgłoszono u 5 pacjentów (3,3%) z MDS leczonych luspaterceptem i u 3 pacjentów (3,9%) przyjmujących placebo. U pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji większość zdarzeń (16/19) miała stopień nasilenia 1.-2., przy czym 3 zdarzenia miały 3. stopień nasilenia (3,1%) u pacjentów leczonych luspaterceptem (0,0% placebo). W grupie pacjentów z β -talasemią zależną od transfuzji zdarzenia o stopniu nasilenia 3. zgłoszono u 4 pacjentów (1,8%) leczonych luspaterceptem (0,0% placebo). Patrz punkt 4.4.

Nadwrażliwość

Reakcje typu nadwrażliwości (w tym obrzęk powiek, nadwrażliwość na lek, opuchlizna twarzy, obrzęk okołoooczodołowy, obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk warg, wysypka polekowa) zgłoszono w przypadku 4,6% pacjentów z MDS (placebo 2,6%) oraz u 4,5% pacjentów z β -talasemią zależną od transfuzji leczonych luspaterceptem (placebo 1,8%). W badaniach klinicznych wszystkie zdarzenia miały stopień nasilenia 1.-2. W grupie pacjentów z β -talasemią zależną od transfuzji leczonych luspaterceptem nadwrażliwość doprowadziła do przerwania leczenia u 1 pacjenta (0,4%). Obrzęk twarzy wystąpił u 3,1% (placebo 0,0%) pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia i wysypka w miejscu wstrzyknięcia) zgłoszono w przypadku 5,2% pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji (placebo 0,0%), u 3,9% pacjentów z MDS (placebo 0,0%) i u 2,2% pacjentów z β -talasemią zależną od transfuzji (placebo 1,8%). W badaniach klinicznych wszystkie zdarzenia miały stopień nasilenia 1, a żadne nie doprowadziło do przerwania leczenia.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żył wrotnych, udar niedokrwieny i zatorowość płucna) wystąpiły u 3,6% pacjentów z β -talasemią zależną od transfuzji otrzymujących luspatercept (placebo 0,9%). W otwartej części badania przedrejestracyjnego prowadzonej u pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji zdarzenie zakrzepowo-zatorowe (zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych) wystąpiło u 0,7% pacjentów. Wszystkie zdarzenia zgłoszono u pacjentów, którzy zostali poddani splenektomii, i u których występował co najmniej jeden inny czynnik ryzyka. Nie zaobserwowano różnic w zakresie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych pomiędzy grupami otrzymującymi luspatercept i placebo w przypadku pacjentów z MDS. Patrz

punkt 4.4.

Pozaszpikowe nowotwory układu krwiotwórczego

Nowotwory EMH wystąpiły u 10/315 (3,2%) pacjentów z β -talasemią zależną od transfuzji otrzymujących luspatercept (placebo 0,0%). Pięć zdarzeń było w stopniu nasilenia 1.-2., 4 zdarzenia w stopniu nasilenia 3., a 1 zdarzenie w stopniu nasilenia 4. Trzech pacjentów przerwało leczenie z powodu nowotworów EMH. Patrz punkt 4.4.

Nowotwory EMH wystąpiły u 6/96 (6,3%) pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji otrzymujących luspatercept (placebo 2%). U większości pacjentów (5/6) wystąpiły zdarzenia w stopniu nasilenia 2., a u 1 pacjenta w stopniu 1. Jeden pacjent przerwał leczenie z powodu nowotworów EMH. W otwartej części badania nowotwory EMH obserwowano u 2 dodatkowych pacjentów, łącznie u 8/134 (6,0%) pacjentów. Większość (7/8) była w stopniu nasilenia 1.-2., który można poddać standardowemu leczeniu. U 6/8 pacjentów stosowanie luspaterceptu kontynuowano po wystąpieniu zdarzenia. Patrz punkt 4.4.

Nowotwory EMH mogą także wystąpić po przedłużonym leczeniu luspaterceptem (tj. po 96 tygodniach).

Ucisk rdzenia kręgowego

Ucisk rdzenia kręgowego lub objawy związane z nowotworami EMH wystąpiły u 6/315 (1,9%) pacjentów z β -talasemią zależną od transfuzji otrzymujących luspatercept (placebo 0,0%). Czterech pacjentów przerwało leczenie z powodu objawów ucisku rdzenia kręgowego w stopniu nasilenia ≥ 3 .

Ucisk rdzenia kręgowego w związku z nowotworami EMH wystąpił u 1/96 (1,0%) pacjenta z β -talasemią niezależną od transfuzji, z nowotworami EMH w wywiadzie, otrzymującego luspatercept (placebo 0,0%). Pacjent przerwał leczenie z powodu ucisku rdzenia kręgowego stopnia 4. Patrz punkt 4.4.

Złamanie urazowe

Złamanie urazowe wystąpiło u 8 (8,3%) pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji otrzymujących luspatercept (placebo 2,0%) oraz u 1 (0,4%) pacjenta z β -talasemią zależną od transfuzji otrzymującego luspatercept (placebo 0,0%). U pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji krwi zdarzenia stopnia ≥ 3 . zgłoszono u 4 pacjentów (4,2%) leczonych luspaterceptem i u 1 pacjenta (2,0%) otrzymującego placebo.

Immunogenność

W badaniach klinicznych dotyczących MDS analiza 260 pacjentów z MDS, którzy byli leczeni luspaterceptem i kwalifikowali się do oceny obecności przeciwciał przeciw luspaterceptowi, wykazała, że 23 (8,8%) pacjentów z MDS uzyskało dodatni wynik badania pod kątem obecności przeciwciał przeciw luspaterceptowi wytworzonych w toku leczenia, w tym u 9 (3,5%) pacjentów z MDS stwierdzono przeciwciała neutralizujące przeciw luspaterceptowi.

W badaniach klinicznych dotyczących β -talasemii zależnej od transfuzji i β -talasemii niezależnej od transfuzji analiza 380 pacjentów z β -talasemią, którzy byli leczeni luspaterceptem i kwalifikowali się do oceny obecności przeciwciał przeciw luspaterceptowi, wykazała, że 7 (1,84%) pacjentów z β -talasemią uzyskało dodatni wynik badania pod kątem obecności przeciwciał przeciw luspaterceptowi wytworzonych w toku leczenia, w tym u 5 (1,3%) pacjentów z β -talasemią stwierdzono przeciwciała neutralizujące przeciw luspaterceptowi.

Stężenie luspaterceptu w surowicy wykazywało tendencję malejącą w obecności przeciwciał neutralizujących. Nie odnotowano ciężkich systemowych reakcji nadwrażliwości u pacjentów, u których występowały przeciwciała przeciw luspaterceptowi. Nie występował związek pomiędzy reakcjami typu nadwrażliwości lub reakcjami w miejscu wstrzyknięcia a obecnością przeciwciał przeciw luspaterceptowi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie luspaterceptu może spowodować wzrost wartości stężenia Hb powyżej pożądanej wartości. W przypadku przedawkowania leczenie luspaterceptem powinno zostać opóźnione do momentu, aż stężenie Hb osiągnie wartość ≤ 11 g/dl.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw niedokrwistości, inne leki przeciw niedokrwistości, kod ATC: B03XA06.

Mechanizm działania

Luspatercept, czynnik promujący dojrzewanie komórek erytroidalnych, jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym, które wiąże się z wybranymi ligandami białek z nadrodziny transformującego czynnika wzrostu- β (TGF- β). Luspatercept tłumi sygnalizację Smad2/3 przez wiązanie się ze specyficznymi ligandami endogennymi (np. GDF-11, aktywina B), co powoduje dojrzewanie komórek erytroidalnych poprzez różnicowanie prekursorów erytroidalnych późnego stadium (normoblastów) w szpiku kostnym. Sygnalizacja Smad2/3 jest nieprawidłowo wysoka w modelach schorzeń charakteryzujących się nieefektywną erytropoezą, takich jak MDS i β -talasemia, oraz w szpiku kostnym pacjentów z MDS.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zespoły mielodysplastyczne

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania luspaterceptu oceniano w ramach wieloośrodkowego, randomizowanego badania fazy III prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo MEDALIST (ACE-536-MDS-001) z udziałem pacjentów dorosłych z niedokrwistością wymagającą transfuzji krwinek czerwonych (≥ 2 jednostki/8 tygodni) z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim lub średnim według oceny na podstawie Międzynarodowego Wskaźnika Progностycznego — wersja zaktualizowana (ang. *International Prognostic Scoring System-Revised*, IPSS-R), z obecnością pierścieniowatych syderoblastów ($\geq 15\%$). Pacjenci musieli otrzymywać wcześniejsze leczenie czynnikiem stymulującym erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agent*, ESA) z niedostateczną odpowiedzią, nie spełniać kryteriów kwalifikacyjnych do leczenia z zastosowaniem ESA (pacjenci, w przypadku których stwierdzono znikome prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem ESA w postaci stężenia erytropoetyny w surowicy (EPO) wynoszącego >200 U/l) lub wykazywać nietolerancję na leczenie ESA. Pacjenci z MDS z delecją 5q (del5q) zostali wykluczeni z badania.

Pacjentów z obu grup leczono przez 24 tygodnie, a następnie kontynuowano leczenie, jeżeli wykazano w ich przypadku korzyści kliniczne i brak progresji choroby. Badanie zostało odśledzone na potrzeby analiz w momencie, gdy wszyscy pacjenci ukończyli 48-tygodniowy okres leczenia albo przegrali leczenie.

Łącznie 229 pacjentów zrandomizowano do grupy przyjmującej podskórną luspatercept w dawce 1,0 mg/kg (n=153) albo placebo (n=76) co 3 tygodnie. Łącznie odpowiednio 128 (83,7%) i 68 (89,5%) pacjentów otrzymujących luspatercept i placebo ukończyło 24-tygodniowy cykl leczenia. Łącznie odpowiednio 78 (51%) i 12 (15,8%) pacjentów otrzymujących luspatercept i placebo ukończyło 48-

tygodniowy cykl leczenia. Dozwolono dostosowanie dawki do wartości 1,75 mg/kg. Dawkę można było opóźnić albo zmniejszyć w zależności od stężenia Hb. Wszyscy pacjenci kwalifikowali się do otrzymywania najlepszej opieki wspomagającej (ang. *best supportive care*, BSC), obejmującej transfuzje krwinek czerwonych, czynniki chelatujące żelazo, stosowanie terapii antybiotykowej, przeciwwirusowej i przeciwgrzybiczej oraz wspomaganie żywieniowe, w zależności od potrzeb. Kluczową wyjściową charakterystykę choroby u pacjentów z MDS w badaniu ACE-536-MDS-001 przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z MDS z < 5% blastów szpiku w badaniu ACE-536-MDS-001

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Dane demograficzne		
Wiek^a (w latach)		
Mediana (min., maks.)	71 (40; 95)	72 (26; 91)
Kategorie wiekowe, n (%)		
< 64 lata	29 (19,0)	16 (21,1)
65–74 lata	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75	52 (34,0)	31 (40,8)
Płeć, n (%)		
Mężczyzna	94 (61,4)	50 (65,8)
Kobieta	59 (38,6)	26 (34,2)
Rasa, n (%)		
Czarna	1 (0,7)	0 (0,0)
Biała	107 (69,9)	51 (67,1)
Nie zebrano lub nie zgłoszono	44 (28,8)	24 (31,6)
Inne	1 (0,7)	1 (1,3)
Charakterystyka choroby		
Kategorie EPO w surowicy (U/l)^b, n (%)		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
200 do 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Brak	1 (0,7)	0
Ferrytyna w surowicy (µg/l)	1089,2	1122,1
Mediana (min., maks.)	(64, 5968)	(165, 5849)
Kategoria ryzyka wg klasyfikacji IPSS-R, n (%)		
Bardzo niskie	18 (11,8)	6 (7,9)
Niskie	109 (71,2)	57 (75,0)
Średnie	25 (16,3)	13 (17,1)
Inne	1 (0,7)	0
Wyjściowa zależność od transfuzji czerwonych krwinek/8 tygodni^c, n (%)		
≥ 6 jednostek	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 i < 8 jednostek	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 i < 12 jednostek	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 jednostek	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 jednostek	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 do < 6 jednostek	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 jednostki	46 (30,1)	20 (26,3)

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Hb^d (g/dl) Mediana (min., maks.)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
SF3B1, n (%)		
Zmutowany	149 (92,2)	65 (85,5)
Niezmutowany	12 (7,8)	10 (13,2)
Brak	0	1 (1,3)

EPO = erytropoetyna; Hb = hemoglobina; IPSS-R = Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny — wersja zaktualizowana

^a Wiek obliczono na podstawie daty podpisania świadomej zgody.

^b Wartość wyjściową EPO zdefiniowano jako najwyższą wartość EPO w ciągu 35 dni od podania pierwszej dawki badanego leku.

^c Dane gromadzone przez 16 tygodni poprzedzających randomizację.

^d Wyjściowe stężenie Hb zdefiniowano jako wartość ostatniego pomiaru wykonanego w dniu podania pierwszej dawki produktu badanego (IP) albo przed nim. Po zastosowaniu zasady 14/3 dni wyjściowe stężenie hemoglobiny zdefiniowano jako najniższą wartość stężenia Hb uzyskaną w ciągu 35 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki IP albo w dniu jej podania.

Poniżej podsumowano wyniki dotyczące skuteczności.

Tabela 8. Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z MDS w badaniu ACE-536-MDS-001

Punkt końcowy	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
• RBC-TI ≥ 8 tygodni (tydzień 1–24) Liczba uczestników, u których wystąpiła odpowiedź (% liczba odpowiedzi)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Wspólna różnica ryzyka w stosunku do liczby odpowiedzi (95% CI)	24,56 (14,48; 34,64)	
Iloraz szans (95% CI) ^a	5,065 (2,278, 11,259)	
Wartość p ^a	< 0,0001	
Drugorzędowe punkty końcowe		
• RBC-TI ≥ 12 tygodni (tydzień 1–24) Liczba uczestników, u których wystąpiła odpowiedź (% liczba odpowiedzi)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Wspólna różnica ryzyka w stosunku do liczby odpowiedzi (95% CI)	20,00 (10,92; 29,08)	
Iloraz szans (95% CI) ^a	5,071 (2,002; 12,844)	
Wartość p ^a	0,0002	
• RBC-TI ≥ 12 tygodni (tydzień 1–48) Liczba uczestników, u których wystąpiła odpowiedź (% liczba odpowiedzi) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
• Wspólna różnica ryzyka w stosunku do liczby odpowiedzi (95% CI)	21,37 (11,23; 31,51)	
Iloraz szans (95% CI) ^a	4,045 (1,827; 8,956)	
Wartość p ^a	0,0003	
Częstość występowania zdarzeń związanych z transfuzją^c		
• Tygodnie 1–24 Średnia liczba zdarzeń związanych z transfuzją (95% CI)	6,26 (5,56; 7,05)	9,20 (7,98; 10,60)
Względne ryzyko w porównaniu do placebo	0,68 (0,58, 0,80)	
• Tygodnie 25–48 Średnia liczba zdarzeń związanych z transfuzją (95% CI)	6,27 (5,47; 7,19)	8,72 (7,40; 10,28)
Względne ryzyko w porównaniu do placebo	0,72 (0,60; 0,86)	

Punkt końcowy	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Jednostki transfuzji RBC^c		
• Tygodnie 1–24 Zależność od transfuzji w punkcie początkowym < 6 jednostek/8 tygodni Średnia LS (SE) Średnia LS (95% CI)	7,2 (0,58) 6,0; 8,3	12,8 (0,82) 11,1; 14,4
Różnica średniej LS (SE) (luspatercept w porównaniu do placebo) 95% CI dla różnicy średniej LS	-5,6 (1,01) -7,6; -3,6	
Zależność od transfuzji w punkcie początkowym ≥ 6 jednostek/8 tygodni Średnia LS (SE) Średnia LS (95% CI)	18,9(0,93) 17,1; 20,8	23,7 (1,32) 21,1; 26,4
Różnica średniej LS (SE) (luspatercept w porównaniu do placebo) 95% CI dla różnicy średniej LS	-4,8 (1,62) -8,0; -1,6	
• Tygodnie 25–48 Zależność od transfuzji w punkcie początkowym < 6 jednostek/8 tygodni Średnia LS (SE) Średnia LS (95% CI)	7,5 (0,57) 6,3; 8,6	11,8 (0,82) 10,1; 13,4
Różnica średniej LS (SE) (luspatercept w porównaniu do placebo) 95% CI dla różnicy średniej LS	-4,3 (1,00) -6,3; -2,3	
Zależność od transfuzji w punkcie początkowym ≥ 6 jednostek/8 tygodni Średnia LS (SE) Średnia LS (95% CI)	19,6(1,13) 17,4; 21,9	22,9(1,60) 19,7; 26,0
Różnica średniej LS (SE) (luspatercept w porównaniu do placebo) 95% CI dla różnicy średniej LS	-3,3(1,96) -7,1; 0,6	

RBC-TI: niezależność od transfuzji czerwonych krwinek; CI: przedział ufności; CMH = test Cochran-Mantel-Haenszela

^a Na podstawie testu CMH ze stratyfikacją według średniej wyjściowej zależności od transfuzji (≥6 jednostek w porównaniu do <6 jednostek/8 tygodni) i wyjściowej wartości IPSS-R (bardzo niskie lub niskie w porównaniu do średniego).

^b Po wizycie związanej z oceną choroby w Tygodniu 25 pacjenci nieodnoszący już korzyści przerywali leczenie; dane dotyczące niektórych pacjentów przyjmujących placebo posłużyły do przeprowadzenia w późniejszym terminie oceny w porównaniu z luspaterceptem (odpowiednio n=12 i n=78).

^c Analiza post-hoc na podstawie zależności od transfuzji w punkcie początkowym.

Efekt leczenia na korzyść luspaterceptu w stosunku do placebo zaobserwowano w większości badanych podgrup, przy czym wzięto pod uwagę niezależność od transfuzji ≥12 tygodni (podczas tygodnia 1 do tygodnia 24), w tym u pacjentów z wysokim wyjściowym stężeniem endogennej EPO (200 - 500 U/l) (23,3% w porównaniu do 0%, na podstawie analizy eksploracyjnej).

Dostępne są jedynie ograniczone dane dla grupy z zależnością od transfuzji ≥8 jednostek/8 tygodni. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w grupie z zależnością od transfuzji >12 jednostek/8 tygodni.

Tabela 9. Wyniki dotyczące skuteczności z analizy eksploracyjnej u pacjentów z MDS w badaniu ACE-536-MDS-001

Punkt końcowy	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
mHI-E^a		
• Tygodnie 1-24 Liczba uczestników, u których wystąpiła odpowiedź (% liczba odpowiedzi)	81 (52,9)	9 (11,8)
(95% CI)	(44,72; 61,05)	(5,56; 21,29)
Zmniejszenie transfuzji krwinek czerwonych o 4 jednostki / 8 tygodni, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Średni wzrost Hb o $\geq 1,5$ g/dl przez 8 tygodni, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• Tygodnie 1-48 Liczba uczestników, u których wystąpiła odpowiedź (% liczba odpowiedzi)	90 (58,8)	13 (17,1)
(95% CI)	(50,59; 66,71)	(9,43; 27,47)
Zmniejszenie transfuzji krwinek czerwonych o 4 jednostki / 8 tygodni, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Średni wzrost Hb o $\geq 1,5$ g/dl przez 8 tygodni, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
Średnia zmiana średniego stężenia ferrytyny w surowicy względem punktu wyjściowego z imputacją opartą o punkt wyjściowy (populacja ITT)		
Średnia zmiana średniego stężenia ferrytyny w surowicy względem punktu wyjściowego w Tygodniach 9 do 24 ($\mu\text{g/l}$) ^b		
Średnia LS (SE)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
95% CI dla różnicy średniej LS	-82,9; 102,7	71,2; 308,8
Porównanie wpływu leczenia (odpowiednio, luspatercept i placebo)^c		
Różnica średniej LS (SE)	-180,1 (65,81)	
95% CI dla różnicy średniej LS	-309,8; -50,4	

Hb = hemoglobina

^amHI-E = zmodyfikowana poprawa hematologiczna — komórki erytroidalne. Odsetek pacjentów spełniających kryteria HI-E według kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. International Working Group, IWG) z 2006 r. utrzymywał się przez okres 56 kolejnych dni we wskazanym okresie leczenia. W przypadku pacjentów z wyjściową zależnością od transfuzji krwinek czerwonych wynoszącą ≥ 4 jednostki/8 tygodni wartość mHI-E zdefiniowano jako zmniejszenie liczby transfuzji krwinek czerwonych o co najmniej 4 jednostki/8 tygodni. W przypadku pacjentów z wyjściowym uzależnieniem od transfuzji krwinek czerwonych wynoszącym < 4 jednostki/8 tygodni mHI-E zdefiniowano jako średni wzrost stężenia Hb wynoszący $\geq 1,5$ g/dl przez 8 tygodni w przypadku braku transfuzji czerwonych krwinek.

^b Jeżeli dla pacjenta nie ma danych dotyczących stężenia ferrytyny w surowicy z wyznaczonego okresu czasu po ocenie w punkcie wyjściowym, stężenie ferrytyny w surowicy będzie imputowane na podstawie wartości wyjściowej.

^c W celu porównania wpływu leczenia w obu grupach wykorzystano analizę kowariancji (z użyciem nominalnej wartości p), zmiana stężenia ferrytyny w surowicy była zmienną zależną, grupa leczenia (2 poziomy) była czynnikiem, a wartości stężenia ferrytyny w surowicy były kowariantami, ze stratyfikacją według średniego zapotrzebowania na transfuzje krwinek czerwonych (≥ 6 jednostek w porównaniu do < 6 jednostek czerwonych krwinek/8 tygodni) oraz IPSS-R w punkcie wyjściowym (bardzo niskie lub niskie w porównaniu do średniego).

Mediana czasu trwania najdłuższego okresu niezależności od transfuzji czerwonych krwinek (ang. RBC Transfusion Independent, RBC-TI) u uczestników w grupie otrzymującej luspatercept, u których wystąpiła odpowiedź, wynosiła 30,6 tygodni.

Łącznie u 62,1 % (36/58) uczestników z grupy otrzymującej luspatercept, u których wystąpiła odpowiedź i którzy uzyskali RBC-TI ≥ 8 tygodni od tygodnia 1-24, wystąpiły 2 lub więcej epizody RBC-TI w momencie przeprowadzania analizy.

β -talasemia zależna od transfuzji

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania luspaterceptu oceniano w ramach wieloośrodkowego, randomizowanego badania fazy III przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) z udziałem pacjentów dorosłych z niedokrwistością związaną z β -talasemią zależną od transfuzji, którzy wymagają transfuzji

czerwonych krwinek (6-20 jednostek czerwonych krwinek przez 24 tygodnie), w przypadku których nie występował okres wolny od transfuzji wynoszący >35 dni w tym przedziale czasowym.

Pacjenci z grup przyjmujących luspatercept i placebo byli leczeni przez co najmniej 48 tygodni i maksymalnie 96 tygodni. Po odśledzeniu pacjenci z grupy przyjmującej placebo mogli przejść do grupy otrzymującej luspatercept.

Łącznie 336 dorosłych pacjentów zrandomizowano do grupy przyjmującej podskórnie luspatercept w dawce 1,0 mg/kg (n=224) albo placebo (n=112) co 3 tygodnie. Dozwolono dostosowanie dawki do wartości 1,25 mg/kg. Dawkę można było opóźnić albo zmniejszyć w zależności od stężenia Hb. Wszyscy pacjenci kwalifikowali się do otrzymywania najlepszej opieki wspomagającej, obejmującej transfuzje krwinek czerwonych, czynniki chelatujące żelazo, stosowanie terapii antybiotykowej, przeciwwirusowej i przeciwgrzybiczej oraz wspomaganie żywieniowe, w zależności od potrzeb. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z Hb S/β-talasemią lub alfa (α)-talasemią, lub z poważnym uszkodzeniem narządu (choroba wątroby, choroba serca, choroba płuc, niewydolność nerek). Wykluczono również pacjentów z niedawno przebytą zakrzepicą żył głębokich lub udarem, lub pacjentów, którzy niedawno otrzymywali leczenie z zastosowaniem ESA, immunosupresyjne lub leczenie hydroksymocznikiem. Kluczową wyjściową charakterystykę choroby u pacjentów z β-talasemią w badaniu ACE-536-B-THAL-001 przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka pacjentów z β-talasemią zależną od transfuzji w badaniu ACE-536-B-THAL-001

	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
Dane demograficzne		
Wiek (w latach)		
Mediana (min., maks.)	30,0 (18; 66)	30,0 (18; 59)
Kategorie wiekowe, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 do ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Płeć, n (%)		
Mężczyzna	92 (41,1)	49 (43,8)
Kobieta	132 (58,9)	63 (56,3)
Rasa, n (%)		
Azjatycka	81 (36,2)	36 (32,1)
Czarna	1 (0,4)	0
Biała	122 (54,5)	60 (53,6)
Nie zebrano lub nie zgłoszono	5 (2,2)	5 (4,5)
Inne	15 (6,7)	11 (9,8)
Charakterystyka choroby		
Wartość progowa stężenia Hb przed transfuzją^a, 12-tygodniowy okres wprowadzający (g/dl)		
Mediana (min., maks.)	9,30 (4,6; 11,4)	9,16 (6,2; 11,5)
Wyjściowa zależność od transfuzji 12 tygodni		
Mediana (min., maks.) (jednostki/12 tygodni) (tydzień 12 do dnia 1)	6,12 (3,0; 14,0)	6,27 (3,0; 12,0)
Grupa mutacji genów w przypadku β-talasemii, n (%)		
β0/β0	68 (30,4)	35 (31,3)
Inne niż β0/β0	155 (69,2)	77 (68,8)
Brak ^b	1 (0,4)	0

^a Wartość progowa w 12-tygodniowym okresie przed transfuzją została zdefiniowana jako średnia arytmetyczna wszystkich udokumentowanych stężeń Hb uzyskanych u pacjentów przed transfuzją w okresie 12 tygodni poprzedzających Dzień 1 Cyklu 1.

^b Kategoria „Brak” obejmuje pacjentów z populacji, w której nie wystąpił wynik w kierunku wymienionego parametru.

Badanie zostało odsłepione w celu analiz, gdy wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej 48-tygodniowe leczenie lub przegrali leczenie.

Poniżej podsumowano wyniki dotyczące skuteczności.

Tabela 11. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia u pacjentów z β -talasemią zależną od transfuzji w badaniu ACE-536-B-THAL-001

Punkt końcowy	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
<i>Pierwszorzędowy punkt końcowy</i>		
Zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 33\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem		
Tygodnie 13–24	48 (21,4)	5 (4,5)
Różnica w proporcjach (95% CI) ^a	17,0 (10,4; 23,6)	
Wartość p ^b	<0,0001	
<i>Drugorzędowe punkty końcowe</i>		
Tygodnie 37–48	44 (19,6)	4 (3,6)
Różnica w proporcjach (95% CI) ^a	16,1 (9,8; 22,3)	
Wartość p ^b	<0,0001	
Zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem		
Tygodnie 13–24	17 (7,6)	2 (1,8)
Różnica w proporcjach (95% CI) ^a	5,8 (1,6; 10,1)	
Wartość p ^b	0,0303	
Tygodnie 37–48	23 (10,3)	1 (0,9)
Różnica w proporcjach (95% CI) ^a	9,4 (5,0; 13,7)	
Wartość p ^b	0,0017	

CI: przedział ufności.

^a Różnica w odsetkach (luspatercept + BSC — placebo + BSC) i 95% przedziały ufności szacowane na podstawie bezwarunkowego testu dokładnego.

^b Wartość p uzyskana na podstawie testu Cochran-Mantel-Haenszela ze stratyfikacją według regionów geograficznych.

Wyniki analizy eksploracyjnej

Tabela 12. Wyniki dotyczące skuteczności z analizy eksploracyjnej u pacjentów z β -talasemią zależną od transfuzji w badaniu ACE-536-B-THAL-001

Punkt końcowy	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
Zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 33\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem		
Dowolne kolejne 12 tygodni*	158 (70,5)	33 (29,5)
Różnica w odsetkach (95% CI) ^a	41,1 (30,7, 51,4)	
Dowolne kolejne 24 tygodnie*	92 (41,1)	3 (2,7)
Różnica w odsetkach (95% CI) ^a	38,4 (31,3, 45,5)	
Zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem		
Dowolne kolejne 12 tygodni*	90 (40,2)	7 (6,3)
Różnica w odsetkach (95% CI) ^a	33,9 (26,1, 41,8)	
Dowolne kolejne 24 tygodnie*	37 (16,5)	1 (0,9)

Punkt końcowy	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
Różnica w odsetkach (95% CI) ^a	15,6 (10,5, 20,8)	
Różnica w zależności od transfuzji od punktu wyjściowego obliczona metodą najmniejszych kwadratów (RBC jednostki/48 tygodnie)		
Tydzień 1 do tygodnia 48		
Średnia LS	-4,67	+1,16
Różnica średniej LS (luspatercept-placebo) (95% CI) ^b	-5,83 (-7,01, -4,6)	
Tydzień 49 do tygodnia 96		
Średnia LS	-5,66	+2,19
Różnica średniej LS (luspatercept-placebo) (95% CI) ^b	-7,84 (-14,44, -1,25)	

ANCOVA = analiza kowariancji (ang. *analysis of covariance*); CI: przedział ufności.

^a Różnica w odsetkach (luspatercept + BSC — placebo + BSC) i 95% przedziały ufności szacowane na podstawie bezwarunkowego testu dokładnego.

^b Szacunki oparte są na modelu ANCOVA ze zmiennymi towarzyszącymi w postaci regionu geograficznego i zależności od transfuzji w punkcie początkowym.

Zaobserwowano spadek średnich stężeń ferrytyny w surowicy względem punktu wyjściowego w grupie otrzymującej luspatercept w porównaniu z podwyższeniem w grupie przyjmującej placebo w tygodniu 48 (-223,51 µg/l w porównaniu do +114,28 µg/l), co pozwoliło otrzymać różnicę w wynikach leczenia obliczoną metodą najmniejszych kwadratów wynoszącą -347,8 µg/l (95% CI: -516,95, -178,65).

Łącznie u 80,4% (127/158) uczestników z grupy przyjmującej luspatercept, u których wystąpiła odpowiedź i uzyskano co najmniej 33-procentowe zmniejszenie zależności od transfuzji w odstępie dowolnych kolejnych 12 tygodni, wystąpiły 2 lub więcej epizody odpowiedzi w momencie przeprowadzania analizy.

β-talasemia niezależna od transfuzji

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania luspaterceptu oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu fazy II prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo BEYOND (ACE-536-B-THAL-002) u dorosłych pacjentów z niedokrwistością związaną z β-talasemią niezależną od transfuzji (stężenie Hb ≤10 g/dl).

Łącznie 145 dorosłych pacjentów otrzymujących transfuzje koncentratu krwinek czerwonych (0-5 jednostek krwinek czerwonych w okresie 24 tygodni przed randomizacją), z wyjściowym stężeniem Hb ≤10,0 g/dl (definiowanym jako średnia z co najmniej 2 pomiarów stężenia Hb w odstępie ≥1 tygodnia w ciągu 4 tygodni przed randomizacją), zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej podskórnie luspatercept (n=96) lub placebo (n=49) co 3 tygodnie. Pacjenci byli stratyfikowani podczas randomizacji biorąc pod uwagę wyjściowe stężenie Hb oraz wyniki zgłaszane przez pacjentów (PRO, ang. *patient-reported outcome*) z β-talasemią niezależną od transfuzji (NTDT, ang. *non-transfusion-dependent β-thalassaemia*); w odniesieniu do zmęczenia/osłabienia (Z/O) (NTDT-PRO) z punktacją w skali tygodniowej. Dozwolone było dostosowanie dawki do 1,25 mg/kg mc. Podanie dawki można było opóźnić lub dawkę zmniejszyć w zależności od stężenia Hb. Ogólnie u 53% pacjentów otrzymujących luspatercept (n=51) i 92% pacjentów otrzymujących placebo (n=45) dawkę zwiększono do 1,25 mg/kg mc. w ciągu 48-tygodniowego okresu leczenia. Wśród pacjentów otrzymujących luspatercept u 96% ekspozycja trwała 6 miesięcy lub dłużej, a u 86% 12 miesięcy lub dłużej. Łącznie 89 (92,7%) pacjentów otrzymujących luspatercept i 35 (71,4%) pacjentów otrzymujących placebo ukończyło 48 tygodni leczenia.

Wszyscy pacjenci kwalifikowali się do otrzymywania najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *best supportive care*, BSC), co obejmowało transfuzje koncentratu krwinek czerwonych, środki chelatujące żelazo, stosowanie terapii antybiotykowej, przeciwwirusowej i przeciwwgrzybiczej oraz, w razie potrzeby, wsparcie żywieniowe. Jednoczesne leczenie niedokrwistości z transfuzjami krwi było dozwolone, według uznania lekarza, w przypadku niskiego stężenia hemoglobiny, objawów związanych z niedokrwistością (np. zaburzenia hemodynamiczne lub płucne wymagające leczenia) lub

chorób współistniejących. Z badania wykluczono pacjentów z Hb S/ β -talasemią lub α -talasemią (talasemią alfa) lub z poważnym uszkodzeniem narządów (choroba wątroby, choroba serca, choroba płuc, niewydolność nerek), aktywnym zapaleniem wątroby typu C lub B, lub zakażeniem HIV. Wykluczono również pacjentów z niedawno przebytą zakrzepicą żył głębokich (ang. *deep vein thrombosis*, DVT) lub udarem mózgu, lub stosujących niedawno leki pobudzające erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agents*, ESA), leki immunosupresyjne, lub hydroksymocznik, lub przewlekłe stosujących leki przeciwzakrzepowe, lub u których występowało niekontrolowane nadciśnienie tętnicze. Do badania włączono tylko ograniczoną liczbę pacjentów z chorobami współistniejącymi związanymi z podstawową niedokrwistością, takimi jak płucne nadciśnienie tętnicze, choroba wątroby i nerek oraz cukrzyca.

Kluczowe wyjściowe cechy choroby w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ITT) z β -talasemią niezależną od transfuzji w badaniu ACE-536-B-THAL-002 przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji krwi w badaniu ACE-536-B-THAL-002

	Populacja ITT	
	Luspatercept (N=96)	Placebo (N=49)
Dane demograficzne		
Wiek (lata)		
Mediana (min., maks.)	39,5 (18; 71)	41 (19; 66)
Płeć, n (%)		
Mężczyzna	40 (41,7)	23 (46,9)
Kobieta	56 (58,3)	26 (53,1)
Rasa, n (%)		
Azjatycka	31 (32,3)	13 (26,5)
Biała	59 (61,5)	28 (57,1)
Inna	6 (6,3)	8 (16,3)
Charakterystyka choroby		
Rozpoznanie β-talasemii; n (%)		
β -talasemia	63 (65,6)	34 (69,4)
HbE/ β -talasemia	28 (29,2)	11 (22,4)
β -talasemia połączona z α -talasemią	5 (5,2)	4 (8,2)
Wyjściowe stężenie^a Hb (g/dL)		
Mediana (min., maks.)	8,2 (5,3; 10,1)	8,1 (5,7; 10,1)
Kategoria „pacjenci ze średnim wyjściowym stężeniem^a Hb” (g/dL), n (%)		
<8,5	55 (57,3)	29 (59,2)
Wyjściowa punktacja NTDT-PRO w zakresie Z/O^b; n (%)		
Mediana (min., maks.)	4,3 (0; 9,5)	4,1 (0,4; 9,5)
Kategoria „wyjściowa punktacja NTDT-PRO w zakresie Z/O^b”, n (%)		
≥ 3	66 (68,8)	35 (71,4)
Wyjściowa zależność od transfuzji (jednostki/24 tygodnie)		
Mediana (min., maks.)	0 (0; 4)	0 (0; 4)

	Populacja ITT	
	Luspatercept (N=96)	Placebo (N=49)
Splenektomia; n (%)		
Tak	34 (35,4)	26 (53,1)
MRI LIC (mg/g suchej masy)^c, n	95	47
Mediana (min., maks.)	3,9 (0,8; 39,9)	4,1 (0,7; 28,7)
Objętość śledziony wg MRI (cm³), n	60	22
Mediana (min., maks.)	879,9 (276,1; 2419,0)	1077,0 (276,5; 2243,0)
Wyjściowe stosowanie chelatacji żelaza (ang. <i>iron chelation therapy</i>, ICT) n (%)	28 (29,2)	16 (32,7)
Wyjściowe stężenie ferrytyny w surowicy (µg/l)^d	456,5	360,0
Mediana (min., maks.)	(30,0; 3528,0)	(40,0; 2265,0)

Hb = hemoglobina; HbE = hemoglobina E; ICT = chelatacja żelaza (ang. *iron chelation therapy*); LIC = stężenie żelaza w wątrobie; maks. = maksimum; min. = minimum; MRI = obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego; NTDT-PRO Z/O = wynik zgłaszany przez pacjenta z β -talasemią niezależną od transfuzji w odniesieniu do zmęczenia i osłabienia;

^a Średnia co najmniej 2 wartości Hb w laboratorium centralnym podczas 28-dniowego okresu przesiewowego.

^b Wartość wyjściowa zdefiniowana jako średnia bez brakujących wyników punktacji NTDT-PRO Z/O w ciągu 7 dni przed 1. dniem 1. dawki.

^c Wartość LIC była albo wartością zebraną z elektronicznej karty obserwacji klinicznej (eCRF) albo wartością uzyskaną z parametru T2*, R2* lub R2, w zależności od tego, które metody i jakie oprogramowanie zostały użyte do uzyskania wyniku MRI dotyczącego stężenia żelaza w wątrobie (ang. *liver iron concentration*, LIC).

^d Średnie wyjściowe stężenie ferrytyny w surowicy obliczono w ciągu 24 tygodni w 1. dniu 1. dawki lub przed tym dniem. Wyjściową wartość ICT obliczono w ciągu 24 tygodni w 1. dniu 1. dawki lub przed tym dniem.

Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano poniżej.

Tabela 14. Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji w badaniu ACE-536-B-THAL-002

	Populacja ITT	
Punkt końcowy	Luspatercept (N=96)	Placebo (N=49)
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Zwiększenie średniego stężenia Hb w stosunku do wartości wyjściowej $\geq 1,0$ g/dl w 12-tygodniowym ciągłym okresie odstępu (przy braku transfuzji)		
• Tygodnie 13-24		
Odsetek odpowiedzi ^a , n [(%) (95% CI)] ^b	74 [(77,1) (67,4; 85,0)]	0,0 [(0,0) (0,0; 7,3)]
Wartość-p ^c	<0,0001	

CI: przedział ufności; Hb = hemoglobina.

^a Definiowana jako liczba pacjentów ze wzrostem stężenia Hb o $\geq 1,0$ g/dl w przypadku braku transfuzji krwinek czerwonych w porównaniu z wartością wyjściową (tj. średnia z pomiarów stężenia Hb ≥ 2 w odstępie ≥ 1 tygodnia w ciągu 4 tygodni przed 1. dawką w dniu 1.).

^b 95% CI dla odsetka odpowiedzi (%) oszacowano na podstawie dokładnego testu Cloppera-Pearsona.

^c Iloraz szans (luspatercept w porównaniu do placebo) z 95% CI i wartością p oszacowano na podstawie testu CMH stratyfikowanego według kategorii wyjściowego stężenia Hb ($<8,5$ w porównaniu do $\geq 8,5$ g/dl) i kategorii wyjściowego wyniku NTDT-PRO Z/O (≥ 3 w porównaniu do <3) zdefiniowanych podczas randomizacji jako współzmiennie.

Uwaga: Pacjenci z brakiem danych dotyczących Hb w tygodniach 13-24 zostali sklasyfikowani w analizie jako nieodpowiadający na leczenie.

Łącznie 77,1% pacjentów leczonych luspaterceptem osiągnęło zwiększenie średniego stężenia Hb w stosunku do wartości wyjściowej $\geq 1,0$ g/dl w 12-tygodniowym ciągłym okresie odstępu (przy braku

transfuzji) (tygodnie 13-24). Ten efekt utrzymał się u 57,3% pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w tygodniu 144.

Dzieci i młodzież

Zespoły mielodysplastyczne

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Reblozyl we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zespołów mielodysplastycznych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

β -talasemia

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Reblozyl w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w wieku powyżej 6 lat w leczeniu β -talasemii (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U zdrowych ochotników i pacjentów luspatercept jest powoli wchłaniany po podaniu podskórnym, przy czym C_{max} w surowicy często obserwuje się około 7 dni po podaniu dawki w przypadku wszystkich poziomów dawek. Analiza farmakokinetyki (ang. *pharmacokinetic*, PK) populacyjnej sugeruje, że wchłanianie luspaterceptu do krążenia jest liniowe w zakresie badanych dawek, a miejsce podania zastrzyku podskórnego (górna część ramienia, udo lub brzuch) nie ma istotnego wpływu na wchłanianie. Zmienność międzyosobnicza AUC wynosiła około 38% u pacjentów z MDS i 36% u pacjentów z β -talasemią.

Dystrybucja

W zalecanych dawkach średnia pozorna objętość dystrybucji wynosiła 9,68 l w przypadku pacjentów z MDS i 7,26 l w przypadku pacjentów z β -talasemią. Mała objętość dystrybucji oznacza, że luspatercept jest uwięziony głównie w płynach pozakomórkowych, co jest zgodne z jego dużą masą cząsteczkową.

Metabolizm

Przewiduje się, że luspatercept będzie katabolizowany do aminokwasów w ogólnym procesie rozkładu białek.

Eliminacja

Nie przewiduje się, że luspatercept będzie wydalany z moczem ze względu na dużą masę cząsteczkową, przewyższającą wartość progową wykluczającą przesączanie kłębuszkowe. W zalecanych dawkach średni pozorny klirens całkowity wynosił 0,516 l/dobę w przypadku z MDS i 0,441 l/dobę w przypadku pacjentów z β -talasemią. Średni okres półtrwania w surowicy wynosił około 13 dni w przypadku pacjentów z MDS i 11 dni w przypadku pacjentów z β -talasemią.

Liniowość lub nielineowość

Wzrost wartości C_{max} i AUC luspaterceptu w surowicy jest mniej więcej proporcjonalny do zwiększenia dawki z 0,125 do 1,75 mg/kg. Klirens luspaterceptu był niezależny od dawki lub czasu.

W przypadku podawania co trzy tygodnie, stężenie luspaterceptu w surowicy osiąga stan stabilny po 3 dawkach, przy czym współczynnik akumulacji wynosi około 1,5.

Odpowiedź Hb

U pacjentów, którzy otrzymali < 4 jednostki transfuzji czerwonych krwinek w ciągu 8 tygodni przed badaniem, stężenia Hb zwiększył się w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia, a wzrost ten był skorelowany z czasem do uzyskania wartości C_{max} luspaterceptu. Największy średni wzrost stężenia Hb zaobserwowano po podaniu pierwszej dawki, a po kolejnych dawkach zaobserwowano dodatkowe mniejsze wzrosty. Stężenie Hb powróciło do wartości wyjściowej około 6 do 8 tygodni od podania

ostatniej dawki (od 0,6 do 1,75 mg/kg). Zwiększenie ekspozycji luspaterceptu na surowicę (AUC) było związane z wyższym wzrostem stężenia Hb u pacjentów z MDS lub β -talasemią.

U pacjentów z β -talasemią niezależną od transfuzji, u których wyjściowa zależność od transfuzji wynosiła od 0 do 5 jednostek w ciągu 24 tygodni, zwiększenie ekspozycji na luspatercept w surowicy (uśrednione w czasie AUC) wiązało się z większym prawdopodobieństwem osiągnięcia zwiększenia stężenia Hb (≥ 1 g/dl lub $\geq 1,5$ g/dl) i dłuższym czasem utrzymywania się takiego zwiększenia Hb. Stężenie luspaterceptu w surowicy osiągające 50% maksymalnego efektu stymulującego produkcję Hb oszacowano na 7,6 μ g/ml.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Populacyjna analiza PK luspaterceptu obejmowała pacjentów w wieku od 18 do 95 lat, z medianą wieku 72 lata w przypadku pacjentów z MDS i 33 lata w przypadku pacjentów z β -talasemią. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w AUC lub klirensie w różnych grupach wiekowych u pacjentów z MDS (<65 , 65-74 i ≥ 75 lat) ani u pacjentów z β -talasemią (18 do 71 lat).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Populacyjna analiza PK luspaterceptu obejmowała pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (BIL, ALT i AST \leq GGN; N = 207), łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (BIL > 1 – $1,5$ x GGN i ALT lub AST $>$ GGN; N = 160), umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (BIL $> 1,5$ – 3 x GGN, dowolne ALT albo AST; N = 138) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (BIL > 3 x GGN, dowolne ALT albo AST; N = 40) według kryteriów zaburzeń czynności zdefiniowanych przez Narodowy Instytut Raka. Nie zaobserwowano wpływu kategorii czynności wątroby, podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych (ALT lub AST, do 3 x GGN) i podwyższonego stężenia całkowitej BIL (4–246 μ mol/l) na klirens luspaterceptu. Nie stwierdzono klinicznie istotnej różnicy w średniej wartości C_{\max} i AUC w stanie stacjonarnym w poszczególnych grupach czynności wątroby. Brak jest wystarczających danych dotyczących PK w przypadku pacjentów z aktywnością enzymów wątrobowych (ALT lub AST) wynoszącą ≥ 3 x GGN. Brak danych PK w przypadku pacjentów z marskością wątroby (klasy A, B i C w skali Child-Pugh), ponieważ nie przeprowadzono specjalnych badań w tym kierunku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Populacyjna analiza PK luspaterceptu obejmowała pacjentów z prawidłową czynnością nerek (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; N = 315), łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 60 do 89 ml/min/1,73 m²; N = 171) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 30 do 59 ml/min/1,73 m²; N = 59). Ekspozycja na luspatercept w surowicy (AUC) była o 27% do 41% większa u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Brak jest danych dotyczących PK w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) lub schyłkowej niewydolności nerek.

Inne czynniki wewnętrzne

Następujące cechy populacji nie mają klinicznie istotnego wpływu na AUC lub klirens luspaterceptu: płeć i rasa (azjatycka w porównaniu do białej).

Następujące wyjściowe charakterystyki choroby nie miały klinicznie istotnego wpływu na klirens luspaterceptu: stężenie erytropoetyny w surowicy, zależność od transfuzji czerwonych krwinek, niedokrwistość syderoblastyczna w przebiegu MDS, genotyp β -talasemii (β^0/β^0 w porównaniu do genotypu innego niż β^0/β^0) i splenektomia.

Objętość dystrybucji i klirens luspaterceptu zwiększały się wraz ze wzrostem masy ciała, co uzasadnia stosowanie schematu dawkowania na podstawie masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek

Po podaniu wielokrotnych dawek luspaterceptu u szczurów toksyczność obejmowała: membrano-proliferacyjne zapalenie kłębuszków nerkowych; niedrożność, martwicę i (lub) mineralizację nadnerczy; wakuolizację i martwicę komórek wątrobowych; mineralizację warstwy gruczołowej żołądka; oraz zmniejszenie masy serca i płuc bez powiązanych wyników badań histologicznych. W kilku badaniach na szczurach i królikach (w tym w badaniach toksyczności u młodych osobników oraz toksyczności reprodukcyjnej) odnotowano kliniczne obserwacje obrzęku kończyn tylnych/stóp. U jednego z młodych osobników szczura korelowało to histopatologicznie z tworzeniem się nowej tkanki kostnej, zwłóknieniem i stanem zapalnym. Membrano-proliferacyjne zapalenie kłębuszków nerkowych zaobserwowano również u małp. Dodatkowe działania toksyczne u małp obejmowały: zwyrodnienie naczyń żył i nacieki zapalne w splocie naczyńiówkowym.

W 6-miesięcznym badaniu toksyczności, najdłużej trwającym badaniu na małpach, dawka, przy której nie obserwowano działań niepożądanych (ang. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) wynosiła 0,3 mg/kg (0,3-krotność ekspozycji w warunkach klinicznych w dawce 1,75 mg/kg co 3 tygodnie). Nie ustalono wartości NOAEL u szczurów, a najniższa dawka, przy której obserwowano działania niepożądane (ang. *lowest-observed-adverse-effect-level*, LOAEL) w 3-miesięcznym badaniu na szczurach wynosiła 1 mg/kg (0,9-krotność ekspozycji w warunkach klinicznych na 1,75 mg/kg co 3 tygodnie).

Działanie rakotwórcze i mutagenne

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego ani mutagennego z zastosowaniem luspaterceptu. Hematologiczne nowotwory złośliwe zaobserwowano u 3 na 44 szczury badane w grupie otrzymującej najwyższą dawkę (10 mg/kg) w badaniu dotyczącym definitywnej toksyczności u młodych osobników. Występowanie tych nowotworów u młodych osobników jest nietypowe i nie można wykluczyć związku z leczeniem luspaterceptem. W dawce 10 mg/kg, przy której obserwowano występowanie nowotworów, ekspozycja stanowiła wielokrotność około 4-krotności szacunkowej ekspozycji na dawkę kliniczną wynoszącą 1,75 mg/kg co trzy tygodnie.

U żadnego gatunku w innych nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa prowadzonych z zastosowaniem luspaterceptu, w tym w 6-miesięcznym badaniu na małpach, nie zaobserwowano żadnych innych zmian proliferacyjnych ani przednowotworowych przypisywanych stosowaniu luspaterceptu.

Płodność

W badaniu dotyczącym płodności u szczurów podawanie luspaterceptu samicom w dawkach wyższych od aktualnie zalecanej najwyższej dawki dla ludzi zmniejszyło średnią liczbę ciałek żółtych, implantacji zarodków i żywych zarodków. Nie zaobserwowano takich działań, gdy ekspozycja u zwierząt wynosiła 1,5-krotność ekspozycji w warunkach klinicznych. Wpływ na płodność u samic szczurów był odwracalny po 14-tygodniowym okresie rekonwalescencji.

Podawanie luspaterceptu samcom szczura w dawkach wyższych od aktualnie zalecanej najwyższej dawki dla ludzi nie miało negatywnego wpływu na męskie narządy rozrodcze ani na ich zdolność do kopulacji i tworzenia żywych zarodków. Najwyższa dawka badana u samców szczura spowodowała ekspozycję wynoszącą około 7-krotność ekspozycji w warunkach klinicznych.

Rozwój zarodkowy i płodowy (ang. *embryo-foetal development*, EFD)

Badania dotyczące toksyczności dla rozwoju zarodkowego i płodowego przeprowadzono na ciężarnych szczurach i królikach (badania mające na celu ustalenie zależności od dawki i badania definitywne). W definitywnych badaniach dwukrotnie podawano dawki wynoszące do 30 mg/kg lub 40 mg/kg co tydzień w okresie organogenezy. Luspatercept wykazywał selektywną toksyczność rozwojową (brak wpływu na matkę; wpływ na płód) u szczurów oraz działanie toksyczne na matkę i rozwój płodu (wpływ na matkę i płód) u królików. Zaobserwowano wpływ na zarodek i płód u obu gatunków, który obejmował zmniejszenie liczby żywych płodów i masy ciała płodów, wzrost liczby przypadków resorpcji, utraty poimplantacyjnej i zmian szkieletowych płodów, a w przypadku płodów

królików wady rozwojowe żeber i kręgow. U obu gatunków zaobserwowano działanie luspaterceptu w badaniach dotyczących EFD przy najniższej badanej dawce wynoszącej 5 mg/kg, co odpowiada szacunkowej ekspozycji w przypadku szczurów i królików wyższej odpowiednio o około 2,7 i 5,5 raza od szacowanej ekspozycji w warunkach klinicznych.

Rozwój przed- i pourodzeniowy

W badaniu dotyczącym rozwoju przed- i pourodzeniowego przy poziomach dawki wynoszących 3, 10 lub 30 mg/kg podawanej co 2 tygodnie od 6. dnia ciąży do 20. dnia po urodzeniu (ang. *post-natal day*, PND), objawy niepożądane we wszystkich dawkach obejmowały niższą masę ciała osesków w pokoleniu F₁ obu płci po porodzie, w okresie karmienia mlekiem matki, i po zaprzestaniu karmienia mlekiem matki (28. PND), niższą masę ciała na początku okresu przedkopulacyjnego (tydzień 1 i 2) u samic w pokoleniu F₁ (działanie niepożądane tylko w dawce 30 mg/kg) oraz niższą masę ciała u samców w pokoleniu F₁ w okresie przedkopulacyjnym, zalotów i kopulacyjnym; oraz wpływ na nerki u osesków w pokoleniu F₁ stwierdzony w badaniach mikroskopowych. Ponadto działania niemające charakteru niepożądanego obejmowały opóźnione dojrzewanie płciowe u samców w dawce 10 i 30 mg/kg. Opóźnienie wzrostu i niekorzystne działanie na nerki w pokoleniu F₁ uniemożliwia ustalenie wartości NOAEL toksyczności ogólnej i rozwojowej dla pokolenia F₁. Nie występował jednak wpływ na wskaźniki behawioralne, płodność ani parametry rozrodcze przy jakimkolwiek poziomie dawki u którejkolwiek płci, dlatego uznano, że wartość NOAEL na potrzeby oceny behawioralnej, płodności i rozrodczości u osobników pokolenia F₁ wynosi 30 mg/kg/dawkę. Luspatercept jest transportowany przez łożysko ciężarnych samic szczura i królika i przenika do mleka karmiących samic szczura.

Toksyczność u młodych osobników

W badaniu na młodych szczurach podawano luspatercept od 7. dnia po porodzie (PND) do 91. PND w dawkach 0, 1, 3 lub 10 mg/kg. Wiele działań stwierdzonych w badaniach nad toksycznością dawek wielokrotnych u dorosłych szczurów zaobserwowano również u młodych szczurów. Działania te obejmowały kłębuszkowe zapalenie nerek, krwotok lub niedrożność, martwicę i mineralizację nadnerczy, mineralizację błony śluzowej żołądka, niższą masę serca i obrzęk kończyn tylnych/stóp. Działania związane z luspaterceptem specyficzne dla młodych szczurów obejmowały atrofię kanalików nerkowych/hipoplazję mięszu nerkowego, późniejszy średni wiek dojrzałości płciowej u samców, wpływ na zdolność rozrodczą (niższe wskaźniki kopulacji) oraz obniżenie gęstości mineralnej tkanki kostnej u samic i samców szczura, niestanowiące działania niepożądanego. Wpływ na zdolność rozrodczą obserwowano po upływie ponad 3-miesięcznego okresu rekonwalescencji, co wskazuje na trwałe działanie. Choć nie badano odwracalności atrofii kanalików/hipoplazji, efekty te również uznano za nieodwracalne. Niekorzystne działanie na nerki i układ rozrodczy zaobserwowano przy istotnych klinicznie poziomach narażenia i po najniższej badanej dawce. Nie określono zatem NOAEL. Ponadto hematologiczne nowotwory złośliwe zaobserwowano u 3 na 44 szczury badane w grupie otrzymującej najwyższą dawkę (10 mg/kg). Wszystkie te obserwacje uznaje się za potencjalne zagrożenia u pacjentów pediatrycznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny (E 330)
Sodu cytrynian (E 331)
Polisorbat 80
Sacharoza
Kwas solny (do regulacji odczynu pH)
Sodu wodorotlenek (do regulacji odczynu pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

4 lata.

Po rekonstytucji

W przypadku przechowywania w oryginalnym pojemniku wykazano, że trwałość chemiczna i fizyczna produktu leczniczego po rekonstytucji wynosi do 8 godzin w temperaturze pokojowej ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) lub do 24 godzin w temperaturze $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Nie należy przechowywać produktu przez dłużej niż 24 godziny w temperaturze $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Nie zamrażać roztworu po rekonstytucji.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Reblozyl 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Szklana fiolka typu I o pojemności 3 ml z hydrofobową powłoką wewnętrzną, zamknięta bromobutylovym gumowym korkiem i aluminiowym kapslem z żółtym polipropylenowym wieczkiem typu flip-off.

Reblozyl 75 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Szklana fiolka typu I o pojemności 3 ml z hydrofobową powłoką wewnętrzną, zamknięta bromobutylovym gumowym korkiem i aluminiowym kapslem z pomarańczowym polipropylenowym wieczkiem typu flip-off.

Wielkość opakowania: 1 fiolka

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Reblozyl należy ostrożnie zrekonstruować przed podaniem. Należy unikać energicznego potrząsania.

Rekonstytucja produktu

Produkt leczniczy Reblozyl jest dostarczany w postaci liofilizowanego proszku do rekonstytucji przed użyciem. Podczas rekonstytucji produktu leczniczego Reblozyl należy używać wyłącznie wody do wstrzykiwań.

Należy zrekonstruować odpowiednią liczbę fiolek produktu leczniczego Reblozyl w celu uzyskania wymaganej dawki. Aby zapewnić dokładne dawkowanie, do rekonstytucji należy użyć strzykawki z odpowiednią podziałką.

Podczas rekonstytucji należy wykonać następujące czynności:

1. Zdjąć kolorowe wieczko z fiolki i przetrzeć jej górną część wacikiem nasączonym alkoholem.
2. Reblozyl 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Dodać 0,68 ml wody do wstrzykiwań do fiolki za pomocą strzykawki z odpowiednią podziałką i igłą, kierując jej strumień na liofilizowany proszek. Odstawić na jedną minutę. Z każdej fiolki zawierającej jedną dawkę 25 mg otrzymuje się co najmniej 0,5 ml luspaterceptu w dawce 50 mg/ml.

Reblozyl 75 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Dodać 1,6 ml wody do wstrzykiwań do fiolki za pomocą strzykawki z odpowiednią podziałką i igłą, kierując jej strumień na liofilizowany proszek. Odstawić na jedną minutę. Z każdej fiolki zawierającej jedną dawkę 75 mg otrzymuje się co najmniej 1,5 ml luspaterceptu w dawce 50 mg/ml.
3. Wyrzucić igłę i strzykawkę użytą do rekonstytucji. Nie wolno używać ich do wstrzyknięć podskórnych.
4. Delikatnie obracać fiolkę, wykonując ruchy okrężne przez 30 sekund. Przerwać obracanie i pozostawić fiolkę w pozycji pionowej na 30 sekund.
5. Sprawdzić fiolkę pod kątem nierozpuszczonego proszku w roztworze. W przypadku zaobserwowania nierozpuszczonego proszku powtórzyć czynność opisaną w punkcie 4 do całkowitego rozpuszczenia proszku.
6. Odwrócić fiolkę i delikatnie obracać ją w odwróconej pozycji przez 30 sekund. Ustawić fiolkę z powrotem w pozycji pionowej i pozostawić na 30 sekund.
7. Powtórzyć czynność opisaną w punkcie 6 kolejnych siedem razy, aby zapewnić całkowitą rekonstytucję materiału na ścianach fiolki.
8. Poddać zrekonstruowany roztwór ocenie wzrokowej przed podaniem. Po prawidłowym wymieszaniu produkt leczniczy Reblozyl w postaci zrekonstruowanego roztworu jest bezbarwnym do lekko żółtego, przejrzystym do lekko opalizującego roztworem, który jest wolny od widocznych obcych cząstek stałych. Nie stosować w przypadku zaobserwowania nierozpuszczonego produktu lub obcych cząstek stałych.
9. Jeśli zrekonstruowany roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, patrz punkt 6.3 w celu zapoznania się z warunkami przechowywania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 czerwca 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Zaktualizowany RMP należy przedkładać zgodnie z planem uzgodnionym z CHMP.

• **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Reblozyl do obrotu we wszystkich krajach członkowskich podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format programu edukacyjnego, łącznie ze środkami komunikacji i innymi aspektami programu, z właściwym krajowym organem nadzorczym.

Podmiot odpowiedzialny upewni się, że wszystkim lekarzom, którzy zamierzają przepisywać produkt leczniczy Reblozyl we wszystkich krajach członkowskich, w których sprzedawany jest produkt leczniczy Reblozyl, zostanie dostarczony pakiet informacji dla lekarza, zawierający następujące dane:

1. Informacje, gdzie można znaleźć aktualną ChPL;
2. Listę kontrolną dla lekarza;
3. Kartę pacjenta (tylko dla kobiet zdolnych do posiadania potomstwa).

Lista kontrolna dla lekarza

Z listy kontrolnej dla lekarza należy korzystać przed rozpoczęciem leczenia, przy każdym podaniu leku a następnie w regularnych odstępach czasu podczas obserwacji kontrolnej. Lista kontrolna dla lekarza powinna zawierać następujące ważne informacje:

- Informacje na temat badań prowadzonych na zwierzętach zawierające dane dotyczące toksyczności reprodukcyjnej luspaterceptu oraz toksyczności tego produktu dla zarodka i płodu stanowiącej podstawę do jego przeciwwskazania podczas ciąży.
- Przypomnienie, że luspatercept jest przeciwwskazany w ciąży i u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa, niestosujących skutecznych metod antykoncepcji.
- Potrzebę udzielenia porady przed rozpoczęciem leczenia i regularnie po jego rozpoczęciu odnośnie potencjalnego ryzyka działania teratogennego luspaterceptu i wymaganych działań, które należy podjąć w celu minimalizacji ryzyka.
- Należy przeprowadzić test ciążowy, a jego negatywny wynik musi być poddany ocenie przez lekarza przepisującego lek przed rozpoczęciem leczenia. Test musi być powtarzany w odpowiednich odstępach czasu.
- Pacjenci muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia luspaterceptem.
- Podczas leczenia kobiety nie mogą zajść w ciążę. Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę lub chce zajść w ciążę, należy przerwać stosowanie luspaterceptu. Kobiety zdolne do posiadania potomstwa muszą używać wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia luspaterceptem i przez co najmniej 3 miesiące po przerwaniu leczenia luspaterceptem.
- Należy udzielić porad w przypadku zajścia w ciążę i ocenić wynik ewentualnej ciąży.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia lub w przeciągu 3 miesięcy po przerwaniu leczenia luspaterceptem, należy przypomnieć pacjentce, że powinno to zostać zgłoszone lekarzowi, krajowemu organowi nadzorczemu właściwemu w tej sprawie i/lub firmie BMS poprzez skontaktowanie się na miejscowy adres e-mail lub poprzez stronę internetową dostarczoną w materiałach, niezależnie od zaobserwowanych niepożądanych skutków.

Karta pacjenta (tylko dla kobiet zdolnych do posiadania potomstwa)

Lekarz powinien przekazać kobiecie zdolnej do posiadania potomstwa kartę pacjenta w chwili rozpoczęcia leczenia. Lekarz powinien poprosić kobietę zdolną do posiadania potomstwa przed każdym kolejnym podaniem badanego leku o potwierdzenie, że posiada kartę pacjenta i w razie

potrzeby przekazać jej dodatkowe karty. Karta pacjenta powinna zawierać następujące ważne informacje:

- Test ciążowy musi dać wynik negatywny przed rozpoczęciem leczenia luspaterceptem u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa.
- Kobiety zdolne do posiadania potomstwa muszą stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia luspaterceptem i przez co najmniej 3 miesiące po przerwaniu leczenia.
- Niezbędne jest zgłaszanie lekarzowi wszelkich podejrzewanych lub potwierdzonych przypadków ciąż mających miejsce podczas leczenia i przez 3 miesiące po przerwaniu leczenia.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Reblozyl 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
luspatercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 25 mg luspaterceptu. Po rekonstytucji każdy ml roztworu zawiera 50 mg luspaterceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas cytrynowy jednowodny (E330), sodu cytrynian (E331), polisorbat 80, sacharoza, kwas solny, sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1452/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

REBLOZYL 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Reblozyl 25 mg proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań
luspatercept
SC

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Reblozyl 75 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
luspatercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 75 mg luspaterceptu. Po rekonstytucji każdy ml roztworu zawiera 50 mg luspaterceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas cytrynowy jednowodny (E330), sodu cytrynian (E331), polisorbat 80, sacharoza, kwas solny, sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1452/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

REBLOZYL 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Reblozyl 75 mg proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań
luspatercept
SC

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Reblozyl 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Reblozyl 75 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

luspatercept

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Reblozyl i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Reblozyl
3. Jak stosować lek Reblozyl
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Reblozyl
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Reblozyl i w jakim celu się go stosuje

Lek Reblozyl zawiera substancję czynną luspatercept. Stosuje się go w następujących przypadkach:

Zespoły mielodysplastyczne

Zespoły mielodysplastyczne (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) jest to grupa wielu różnych zaburzeń krwi i szpiku kostnego.

- Występują nieprawidłowości w krwinkach czerwonych, przez co ich rozwój nie przebiega prawidłowo.
- U pacjentów może wystąpić szereg objawów przedmiotowych i podmiotowych, między innymi obniżona liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość) i mogą oni wymagać transfuzji czerwonych krwinek.

Lek Reblozyl jest stosowany u osób dorosłych z niedokrwistością spowodowaną MDS, którzy wymagają transfuzji czerwonych krwinek. Jest on stosowany u osób dorosłych, które były już poddawane innym terapiom z zastosowaniem erytropoetyny lub które nie mogą być im poddawane.

β-talasemia (beta-talasemia)

β-talasemia jest to choroba krwi przekazywana w genach.

- Wpływa ona na wytwarzanie hemoglobiny.
- U pacjentów może wystąpić szereg objawów przedmiotowych i podmiotowych, między innymi obniżona liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość) i mogą oni wymagać transfuzji czerwonych krwinek.

Lek Reblozyl jest stosowany w leczeniu niedokrwistości u osób dorosłych z β-talasemią, które mogą, ale nie muszą, wymagać regularnych transfuzji krwinek czerwonych.

Jak działa lek Reblozyl

Lek Reblozyl poprawia zdolność organizmu do wytwarzania czerwonych krwinek. Czerwone krwinki zawierają hemoglobinę, czyli białko, które rozprowadza tlen po całym organizmie. Stężenie hemoglobiny wzrasta, gdy organizm wytwarza więcej czerwonych krwinek.

W przypadku pacjentów z MDS i β -talasemią wymagających regularnych transfuzji krwi

Przyjmując lek Reblozyl można uniknąć lub zmniejszyć potrzebę transfuzji czerwonych krwinek.

- Transfuzje czerwonych krwinek mogą skutkować nieprawidłowo dużym stężeniem żelaza we krwi i w różnych narządach ciała. Może to być, po pewnym czasie, szkodliwe.

W przypadku pacjentów z β -talasemią niewymagających regularnych transfuzji krwi

Lek Reblozyl może zmniejszyć niedokrwistość, zwiększając stężenie hemoglobiny u pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Reblozyl

Kiedy nie stosować leku Reblozyl

- jeśli pacjent ma uczulenie na luspatercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjentka jest w ciąży (patrz punkt „Ciąża”)
- jeśli pacjent wymaga leczenia w celu kontrolowania masowego wytwarzania krwinek poza szpikiem kostnym (pozaszpikowe nowotwory układu krwiotwórczego – nowotwory EMH [ang. *extramedullary haemopoiesis masses*])

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy omówić to z lekarzem w przypadku:

- pacjentów z β -talasemią, którym usunięto śledzionę. W takim przypadku może występować wyższe ryzyko powstania zakrzepu krwi. Lekarz omówi z pacjentem inne możliwe czynniki ryzyka, które mogą zwiększyć występujące u pacjenta ryzyko. Są to między innymi:
 - o hormonalna terapia zastępcza lub
 - o występowanie zakrzepu krwi w przeszłości.Lekarz może zastosować środki zapobiegawcze lub leki w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia zakrzepu krwi u pacjenta.
- pacjentów, u których występuje silny nieustępujący ból pleców, drętwienie, osłabienie lub utrata dowolnych ruchów nóg, rąk lub ramion, utrata kontroli nad wydalaniem stolca i oddawaniem moczu (nietrzymanie stolca i moczu). Mogą to być objawy nowotworów EMH i ucisku rdzenia kręgowego.
- pacjentów, u których kiedykolwiek występowało wysokie ciśnienie krwi, ponieważ lek Reblozyl może powodować jego zwiększenie. Ciśnienie krwi zostanie zmierzone przed podaniem leku Reblozyl i będzie mierzone przez cały okres leczenia. Pacjent otrzyma lek Reblozyl tylko wtedy, gdy ciśnienie krwi będzie pod kontrolą.
- pacjentów ze schorzeniem, które wpływa na siłę i zdrowie kości (osteopenia i osteoporoza). U takich pacjentów występuje większe ryzyko złamania kości.

Rutynowe badania

Przed przyjęciem każdej dawki tego leku zostanie przeprowadzone badanie krwi. Powodem jego przeprowadzenia jest to, że lekarz musi się upewnić, że stężenie hemoglobiny u pacjenta umożliwia stosowanie leczenia w jego przypadku.

Jeśli u pacjenta występują choroby nerek, lekarz może wykonać dodatkowe badania.

Dzieci i młodzież

Stosowanie tego leku jest niezalecane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Reblozyl a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża

- Nie stosować tego leku podczas ciąży i przez co najmniej 3 miesiące przed zajściem w ciążę. Lek Reblozyl może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.
- Lekarz zleci wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia.
- Jeśli pacjentka przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Karmienie piersią

- Nie karmić piersią podczas stosowania tego leku i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka matki.

Antykoncepcja

- W trakcie leczenia lekiem Reblozyl i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Należy porozmawiać z lekarzem o metodach antykoncepcji, które mogą być odpowiednie dla pacjenta podczas stosowania tego leku.

Wpływ na płodność

Ten lek może powodować problemy z płodnością u kobiet. Może to wpływać na zdolność do posiadania potomstwa. Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy zgłosić się po poradę do lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania leku Reblozyl pacjent może odczuwać zmęczenie, zawroty głowy lub mdleć. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać narzędzi lub maszyn. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Lek Reblozyl zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Reblozyl

Zanim pacjent otrzyma ten lek, lekarz przeprowadzi badania krwi i zdecyduje, czy stosowanie leku Reblozyl jest konieczne w jego przypadku.

Lek Reblozyl będzie podawany w postaci płynu do wstrzykiwań pod skórę (podskórnie).

Jaka ilość leku zostanie podana

Dawka zależy od masy ciała pacjenta w kilogramach. Płyn do wstrzykiwań zostanie podany przez lekarza, pielęgniarkę lub innego pracownika służby zdrowia.

- Zalecana dawka początkowa wynosi 1,0 mg na każdy kilogram masy ciała.
- Ta dawka powinna być podawana raz na trzy tygodnie.
- Lekarz sprawdzi postępy i w razie potrzeby może zmienić dawkę.

Lekarz będzie monitorować ciśnienie krwi pacjenta podczas stosowania leku Reblozyl.

Zespoły mielodysplastyczne

Maksymalna dawka pojedyncza wynosi 1,75 mg na każdy kilogram masy ciała.

β -talasemia

Maksymalna dawka pojedyncza wynosi 1,25 mg na każdy kilogram masy ciała.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia podania leku Reblozyl lub opóźnienia wizyty pacjent otrzyma lek Reblozyl możliwie jak najszybciej. Następnie dawka zostanie podana zgodnie z zaleceniami z odstępem co najmniej 3 tygodni pomiędzy dawkami.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Należy natychmiast powiadomić lekarza w przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych:

- trudności w chodzeniu lub mówieniu, zawroty głowy, utrata równowagi i koordynacji, zdrętwienie lub porażenie twarzy, nogi lub ramienia (często po jednej stronie ciała), niewyraźne widzenie. Mogą one być objawami udaru mózgu.
- bolesny obrzęk i ucisk w nodze lub ramieniu (zakrzepy krwi)
- silny nieustępujący ból pleców, drętwienie, osłabienie lub utrata dowolnych ruchów nóg, rąk lub ramion, utrata kontroli nad wydalaniem stolca i oddawaniem moczu (nietrzymanie stolca i moczu). Mogą to być objawy pozaszpikowych nowotworów układu krwiotwórczego (nowotwory EMH) i ucisku rdzenia kręgowego.
- obrzęk okolicy wokół oczu, twarzy, warg, ust, języka lub gardła
- reakcje alergiczne
- wysypki

Pozostałe działania niepożądane to:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zakażenie wewnątrz klatki piersiowej
- kaszel
- trudności w oddychaniu lub duszność
- wysokie ciśnienie krwi bez objawów lub związane z bólem głowy
- zakażenie dróg moczowych
- zakażenie górnych dróg oddechowych
- grypa lub objawy grypopodobne
- zawroty głowy, ból głowy
- biegunka, mdłości
- ból brzucha
- ból pleców, stawów lub kości
- uczucie zmęczenia lub osłabienie
- trudności z zasypianiem lub snem
- zmiany w wynikach badań krwi (podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi). Mogą to być objawy chorób wątroby i nerek.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10):

- omdlenie, uczucie wirowania
- złamania kości spowodowane urazem
- krwawienie z nosa
- intensywny ból głowy po jednej stronie
- zaczerwienienie, pieczenie i ból w miejscu wstrzyknięcia (reakcje w miejscu wstrzyknięcia) lub obrzęk i swędzenie skóry (rumień w miejscu wstrzyknięcia)
- wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi (widoczny w badaniach)

- spieniony moczu. Może to być objawem zbyt dużej ilości białka w moczu (proteinuria i albuminuria).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Reblozyl

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i fiolce po (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Zamknięte fiolki: Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym otwarciu i rekonstytucji należy natychmiast zużyć lek Reblozyl. Jeśli zrekonstruowany lek nie zostanie zużyty natychmiast, może być przechowywany w oryginalnym opakowaniu przez maksymalnie 8 godzin w temperaturze pokojowej ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) lub do 24 godzin w temperaturze $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Nie zamrażać roztworu po rekonstytucji.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Reblozyl

- Substancją czynną jest luspatercept. Każda fiolka zawiera 25 mg lub 75 mg luspaterceptu. Po rekonstytucji każdy ml roztworu zawiera 50 mg luspaterceptu.
- Pozostałe substancje pomocnicze to kwas cytrynowy jednowodny (E 330), sodu cytrynian (E 331), polisorbit 80, sacharoza, kwas solny (do regulacji odczynu pH) i sodu wodorotlenek (do regulacji odczynu pH).

Jak wygląda lek Reblozyl i co zawiera opakowanie

Lek Reblozyl jest białym lub białawym proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Lek Reblozyl jest dostarczany w szklanych fiolkach zawierających 25 mg lub 75 mg luspaterceptu.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.

Przechowywanie produktu*Nieotwarta fiolka*

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Zrekonstruowany roztwór

W przypadku przechowywania w oryginalnym pudełku tekturowym wykazano, że trwałość chemiczna i fizyczna produktu leczniczego po rekonstrukcji wynosi do 8 godzin w temperaturze pokojowej ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) lub do 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Nie należy przetrzymywać produktu przez dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C.

Nie zamrażać roztworu po rekonstrukcji.

Obliczenie dawki

Całkowitą dawkę na podstawie masy ciała pacjenta (w kg) można obliczyć w następujący sposób:

Całkowita dawka (mg) = poziom dawki (mg/kg) \times masa ciała pacjenta (kg) co trzy tygodnie.

Instrukcje dotyczące rekonstrukcji

Produkt Reblozyl jest dostarczany w postaci liofilizowanego proszku do rekonstrukcji przy użyciu wody do wstrzykiwań. Aby zapewnić dokładne dawkowanie, do rekonstrukcji należy użyć strzykawki z odpowiednią podziałką. Patrz tabela 1.

Tabela 1. Tabela rekonstytucji leku Reblozyl

Moc	Ilość wody do wstrzykiwań wymaganej do rekonstytucji	Stężenie po rekonstytucji (wartość nominalna)
Fiolka 25 mg	0,68 ml	50 mg/ml (0,5 ml)
Fiolka 75 mg	1,6 ml	50 mg/ml (1,5 ml)

1. Zdjąć kolorowe wieczko z fiolki i przetrzeć jej górną część wacikiem nasączonym alkoholem.
2. Dodać wodę do wstrzykiwań do fiolki za pomocą strzykawki z odpowiednią podziałką i igłą, kierując jej strumień na liofilizowany proszek. Odstawić na jedną minutę.
3. Wyrzucić igłę i strzykawkę użytą do rekonstytucji. Nie wolno używać ich do wstrzyknięć podskórnych.
4. Delikatnie obracać fiolkę, wykonując ruchy okrężne przez 30 sekund. Przerwać obracanie i pozostawić fiolkę w pozycji pionowej na 30 sekund.
5. Sprawdzić fiolkę pod kątem nierozpuszczonego proszku w roztworze. W przypadku zaobserwowania nierozpuszczonego proszku powtórzyć czynność opisaną w punkcie 4 do całkowitego rozpuszczenia proszku.
6. Odwrócić fiolkę i delikatnie obracać ją w odwróconej pozycji przez 30 sekund. Ustawić fiolkę z powrotem w pozycji pionowej i pozostawić na 30 sekund.
7. Powtórzyć czynność opisaną w punkcie 6 kolejnych siedem razy, aby zapewnić całkowitą rekonstytucję materiału na ścianach fiolki.
8. Poddać zrekonstruowany roztwór ocenie wzrokowej przed podaniem. Po prawidłowym wymieszaniu lek Reblozyl w postaci zrekonstruowanego roztworu jest bezbarwnym do lekko żółtego, przejrzystym do lekko opalizującego roztworem, który jest wolny od widocznych obcych cząstek stałych. Nie stosować w przypadku zaobserwowania nierozpuszczonego produktu lub obcych cząstek stałych.
9. Jeśli zrekonstruowany roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, patrz punkt *Przechowywanie produktu* powyżej.

Sposób podawania

Jeśli produkt Reblozyl w postaci zrekonstruowanego roztworu został schłodzony, należy go wyjąć z lodówki 15–30 minut przed wstrzyknięciem, aby umożliwić osiągnięcie temperatury pokojowej. Zwiększy to komfort wstrzyknięcia.

Zalecana maksymalna objętość produktu leczniczego w miejscu wstrzyknięcia wynosi 1,2 ml. Jeśli wymagane jest podanie więcej niż 1,2 ml produktu Reblozyl, całkowita objętość powinna zostać podzielona na oddzielne wstrzyknięcia o podobnej objętości i podawana w różne miejsca, stosując tę samą okolicę anatomiczną, ale po przeciwnej stronie ciała. Należy zrekonstruować odpowiednią liczbę fiolek produktu Reblozyl w celu uzyskania wymaganej dawki.

Wstrzyknąć produkt Reblozyl podskórnie w górną część ramienia, udo lub brzuch.

Jeśli wymagane są wielokrotne wstrzyknięcia, do każdego wstrzyknięcia podskórnego użyć nowej strzykawki i igły. Wyrzucić wszelkie nieużyte pozostałości produktu. Nie podawać więcej niż jednej dawki z fiolki.

Usuwanie

Usunąć wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady zgodnie z lokalnymi przepisami.