ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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 u dorosłych w leczeniu niedokrwistości zależnej od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim (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 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 mg/kg raz na 3 tygodnie.

- *Zespoły mielodysplastyczne*

Zalecany pożądany zakres stężenia Hb wynosi od 10 g/dl do 12 g/dl. Sposób zwiększania dawki w przypadku niewystarczającej odpowiedzi jest przedstawiony poniżej.

Tabela 1.: Zwiększanie dawki w przypadku niewystarczającej odpowiedzi

Dawka 1 mg/kg	**Zwiększenie dawki**
Jeżeli po co najmniej 2 kolejnych dawkach 1 mg/kg pacjent: • jest nadal zależny od transfuzji czerwonych krwinek lub • nie osiągnie stężenia Hb wynoszącego ≥10 g/dl, a zwiększenie stężenia Hb wynosić będzie <1 g/dl	• Dawkę należy zwiększyć do 1,33 mg/kg
Dawka 1,33 mg/kg	**Zwiększenie dawki**
Jeżeli po co najmniej 2 kolejnych dawkach 1,33 mg/kg pacjent: • jest nadal zależny od transfuzji czerwonych krwinek lub • nie osiągnie stężenia Hb wynoszącego ≥10 g/dl, a zwiększenie stężenia Hb wynosić będzie <1 g/dl	• Dawkę należy zwiększyć 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 2.).

- *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 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 3.).

- *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 3.). 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 2.: 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 3.: 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 ≥ 12 g/dl przy braku transfuzji przez co najmniej 3 tygodnie, podanie dawki powinno zostać opóźnione do momentu, aż stężenie Hb osiągnie wartość ≤11 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 4.: 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 5.: 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 6.

Tabela 6.: 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)	• 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)	• 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)	• 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. *extramedullary haemopoiesis* [EMH] *masses*) powodujące ciężkie powikłania (patrz punkty 4.4 i 4.8)	• 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 2. i tabela 3.).

Przerwanie stosowania produktu leczniczego
Stosowanie produktu leczniczego Reblozyl należy przerwać, jeżeli u pacjenta nie nastąpi zmniejszenie zależności od transfuzji (u pacjentów z β-talasemią zależną od transfuzji), zwiększenie stężenia Hb w stosunku do wartości wyjściowej przy braku transfuzji (u pacjentów z β-talasemią niezależną od transfuzji) lub zmniejszenie zależności od transfuzji, w tym brak zwiększenia stężenia Hb w stosunku do wartości wyjściowej (u pacjentów z MDS) 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 (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) wynosi <3 x GGN (patrz punkt 5.2).

Nie można sformułować konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania w przypadku pacjentów z AlAT lub AspAT ≥3 x 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 lub umiarkowanym [indywidualny szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) od 30 do 89 ml/min].

Nie można sformułować konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (indywidualny współczynnik eGFR <30 ml/min) 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 6.).

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 to 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.
- Ciąża (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.

W przypadku pacjentów z MDS zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zgłaszano u 3,9% (13/335) pacjentów leczonych luspaterceptem. Zgłoszone zdarzenia zakrzepowo-zatorowe obejmowały niedokrwienie mózgu i udar naczyniowy mózgu u 1,2% (4/335) pacjentów. Wszystkie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe występowały u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka (migotanie przedsionków, udar lub niewydolność serca i choroba naczyń obwodowych) i nie stwierdzono korelacji ze zwiększonym stężeniem Hb, liczbą płytek krwi lub nadciśnieniem tętniczym.

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% (1/96) pacjentów leczonych luspaterceptem. W otwartej części badania nowotwory EMH obserwowano u 2 dodatkowych pacjentów, łącznie u 8/134 (6%) 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 maksymalnie 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 6. 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 zależną od transfuzji złamania urazowe obserwowano u 0,4% (1/223) pacjentów leczonych luspaterceptem.

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.

Substancje pomocnicze

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

Zawartość polisorbatu 80
Produkt leczniczy zawiera 0,1 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce po 25 mg lub 0,3 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce po 75 mg, co odpowiada stężeniu 0,2 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

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 obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Reblozyl wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 obsługiwania 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, nudności, osłabienie, zawroty głowy, obrzęk obwodowy i ból pleców. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥3 (u co najmniej 2% pacjentów) były między innymi nadciśnienie tętnicze (12,5%), omdlenie (3,6%), duszność (2,7%), zmęczenie (2,4%) i małopłytkowość (2,4%). Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (u co najmniej 1% pacjentów) były zakażenie układu moczowego (1,8%), duszność (1,5%) i ból pleców (1,2%).

Osłabienie, zmęczenie, nudności, biegunka, nadciśnienie tętnicze, duszność, zawroty głowy i ból głowy występowały częściej w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego nastąpiło u 10,1% pacjentów leczonych luspaterceptem. Najczęstszym powodem przerwania leczenia w grupie leczonej luspaterceptem była progresja podstawowego MDS.

Opóźnienia w podaniu dawki ze względu na stężenie Hb ≥12 g/dl wystąpiły u 24,3% pacjentów leczonych luspaterceptem.

- *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 leczonej 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 przednadciśnieniowy 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 przednadciśnieniowy 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 7. 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 (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 7.: Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Reblozyl w przypadku MDS i (lub) β-talasemii w czterech 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	Często	Często[a]
	zakażenie dróg moczowych	Bardzo często	Często[a]
	zakażenie dróg oddechowych	Czesto	
	zakażenie górnych dróg oddechowych	Często	Bardzo często[a]
	grypa	Często	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	hematopoeza pozaszpikowa[VI]	Częstość nieznana[VII]	Często
	małopłytkowość	Często	
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość[I, VI]	Często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperurykemia	Często	Często
	odwodnienie	Często	
	zmniejszone łaknienie	Często	
	zaburzenia równowagi elektrolitowej[IX]	Bardzo często	
Zaburzenia psychiczne	bezsenność	Często	Bardzo często[b]
	stany lękowe	Często	Często
	drażliwość		Często
	stan splątania	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 serca	migotanie przedsionków	Często	
	niewydolność serca	Często	

Klasyfikacja układów i narządów	Preferowany termin	Częstość (wszystkie stopnie) w przypadku MDS	Częstość (wszystkie stopnie) w przypadku β-talasemii
Zaburzenia naczyniowe	stan przednadciśnieniowy		Bardzo często[b]
	nadciśnienie tętnicze[II, VI]	Bardzo często	Bardzo często
	częstoskurcz	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[VIII]	Bardzo często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha	Często	Bardzo często[b]
	dyskomfort w jamie brzusznej	Często	
	biegunka	Bardzo często	Bardzo często[a]
	nudności	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	nadmierna potliwość	Często	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców	Bardzo często	Bardzo często
	bóle stawów[VI]	Często	Bardzo często
	ból kości[VI]	Często	Bardzo często
	bóle mięśni	Często	
	osłabienie mięśni	Często	
Zaburzenia nerek i układu moczowego	proteinuria		Często[b]
	albuminuria		Często[b]
	uszkodzenie nerek[X]	Często	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból klatki piersiowej niezwiązany z sercem	Często	
	objawy grypopodobne	Często	
	zmęczenie	Bardzo często	Bardzo często[a]
	osłabienie	Bardzo często	Bardzo często
	reakcje w miejscu wstrzyknięcia[III, VI]	Często	Często
	obrzęk obwodowy	Bardzo często	

Klasyfikacja układów i narządów	Preferowany termin	Częstość (wszystkie stopnie) w przypadku MDS	Częstość (wszystkie stopnie) w przypadku β-talasemii
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Często	Często[V]
	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparginianowej	Często	Bardzo często[V]
	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Często	Bardzo często[V]
	zwiększenie aktywności glutamylotransferazy	Często	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	złamanie urazowe[VI]		Często[b]

[*]Cztery badania przedrejestracyjne to ACE-536-MDS-001(MDS z opornością lub nietolerancją ESA), ACE-536-MDS-002 (MDS), ACE-536-B-THAL-001 (β-talasemia zależna od transfuzji) i ACE-536-B-THAL-002 (β-talasemia niezależna od transfuzji).
[I]Nadwrażliwość obejmuje obrzęk powiek, nadwrażliwość na lek, obrzęk twarzy, obrzęk okołooczodołowy, 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.
[V]Częstość jest oparta na wartościach laboratoryjnych dowolnego stopnia.
[VI]Patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych.
[VII]Zgłoszono dopiero po dopuszczeniu do obrotu.
[VIII]Termin duszność obejmuje duszność wysiłkową w badaniu ACE-536-MDS-002.
[IX]Termin zaburzenia równowagi elektrolitowej obejmuje zaburzenia metabolizmu kości, wapnia, magnezu i fosforu oraz stany zaburzenia równowagi elektrolitowej i płynowej.
[X]Działanie niepożądane obejmuje podobne/zgrupowane terminy.
[a]Działania niepożądane obserwowane w badaniu ACE-536-B-THAL-001 dotyczącym β-talasemii zależnej od transfuzji.
[b]Działania 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 2,4% pacjentów z MDS leczonych luspaterceptem; wszystkie zdarzenia miały stopień nasilenia 1.–2.

Ból kości zgłoszono u 19,7% pacjentów z β-talasemią zależną od transfuzji leczonych luspaterceptem (placebo 8,3%), z czego większość zdarzeń (41/44) miała stopień nasilenia 1.–2., a 3 zdarzenia miały 3. stopień nasilenia. Spośród 44 zdarzeń jedno zdarzenie miało charakter ciężki, a jedno doprowadziło do przerwania leczenia. Ból kości występował częściej w pierwszych 3 miesiącach leczenia (16,6%) w porównaniu z miesiącami 4–6 (3,7%).

Ból kości zgłoszono u 36,5% pacjentów z β-talasemią niezależną od transfuzji leczonych luspaterceptem (placebo 6,1%), przy czym większość zdarzeń (32/35) miała stopień nasilenia 1.–2., a 3 zdarzenia miały 3. stopień nasilenia. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu bólu kości.

Bóle stawów
Bóle stawów zgłoszono u 7,2% pacjentów z MDS leczonych luspaterceptem, z czego 0,6% zdarzeń miało stopień nasilenia ≥3.

Bóle stawów zgłoszono u 19,3% pacjentów z β-talasemią zależną od transfuzji leczonych luspaterceptem (placebo 11,9%); u 2 pacjentów (0,9%) bóle stawów doprowadziły do przerwania leczenia.

Bóle stawów zgłoszono u 29,2% pacjentów z β-talasemią niezależną od transfuzji leczonych luspaterceptem (placebo 14,3%), z czego większość zdarzeń (26/28) miała stopień nasilenia 1.–2., a 2 zdarzenia miały 3. stopień nasilenia. Bóle stawów doprowadziły do przerwania leczenia u 1 pacjenta (1%).

Nadciśnienie tętnicze
U pacjentów z MDS i β-talasemią leczonych luspaterceptem wystąpił średni wzrost skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi o maksymalnie 5 mmHg w stosunku do punktu wyjściowego, którego nie zaobserwowano u pacjentów przyjmujących placebo.

Nadciśnienie tętnicze zgłoszono u 12,5% pacjentów z MDS leczonych luspaterceptem (placebo 9,2%). Nadciśnienie stopnia 3. zgłoszono u 25/335 pacjentów (7,5%) leczonych luspaterceptem (placebo 3,9%).

Nadciśnienie tętnicze zgłoszono u 19,8% pacjentów z β-talasemią niezależną od transfuzji leczonych luspaterceptem (placebo 2%). Większość zdarzeń (16/19) miała stopień nasilenia 1.–2., a 3 zdarzenia miały 3. stopień nasilenia (3,1%) u pacjentów leczonych luspaterceptem (placebo 0%). 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 zgłoszono u 8,1% pacjentów z β-talasemią zależną od transfuzji leczonych luspaterceptem (2,8% placebo). Patrz punkt 4.4. Zdarzenia o stopniu nasilenia 3. zgłoszono u 4 pacjentów (1,8%) leczonych luspaterceptem (0% placebo).

Nadwrażliwość
Reakcje typu nadwrażliwości obejmowały obrzęk powiek, nadwrażliwość na lek, opuchliznę twarzy, obrzęk okołooczodołowy, obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk warg i wysypkę polekową.

Reakcje typu nadwrażliwości zgłoszono u 4,6% pacjentów z MDS leczonych luspaterceptem (placebo 2,6%), przy czym wszystkie zdarzenia miały stopień nasilenia 1.–2.

Obrzęk twarzy wystąpił u 3,1% pacjentów z β-talasemią niezależną od transfuzji (placebo 0%).

Reakcje typu nadwrażliwości zgłoszono u 4,5% pacjentów z β-talasemią zależną od transfuzji leczonych luspaterceptem (placebo 1,8%), przy czym wszystkie zdarzenia miały stopień nasilenia 1.–2. Nadwrażliwość doprowadziła do przerwania leczenia u 1 pacjenta (0,4%).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmowały rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia i wysypkę w miejscu wstrzyknięcia.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłoszono u 3,6% pacjentów z MDS.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłoszono u 2,2% pacjentów z β-talasemią zależną od transfuzji (placebo 1,8%), przy czym wszystkie zdarzenia miały stopień nasilenia 1. i żadne nie doprowadziło do przerwania leczenia.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłoszono u 5,2% pacjentów z β-talasemią niezależną od transfuzji (placebo 0%), przy czym wszystkie zdarzenia miały stopień nasilenia 1. i żadne nie doprowadziło do przerwania leczenia.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe obejmowały zakrzepicę żył głębokich, zakrzepicę żył wrotnych, udar niedokrwienny i zatorowość płucną.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zgłoszono u 3,9% pacjentów z MDS (placebo 3,9%). Zgłoszone zdarzenia zakrzepowo-zatorowe obejmowały niedokrwienie mózgu i udar naczyniowy mózgu u 1,2% pacjentów. Wszystkie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe występowały u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka (migotanie przedsionków, udar lub niewydolność serca i choroba naczyń obwodowych) i nie stwierdzono korelacji z zwiększonym stężeniem Hb, liczbą płytek krwi ani nadciśnieniem tętniczym. Patrz punkt 4.4.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 3,6% pacjentów z β-talasemią zależną od transfuzji otrzymujących luspatercept (placebo 0,9%).

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych) wystąpiły u 0,7% pacjentów w otwartej części badania przedrejestracyjnego prowadzonej u pacjentów z β-talasemią niezależną od transfuzji.

Wszystkie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zgłoszono u pacjentów, którzy zostali poddani splenektomii, i u których występował co najmniej jeden inny czynnik ryzyka. 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%). 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%) 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%). 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%) pacjenta z β-talasemią niezależną od transfuzji, z nowotworami EMH w wywiadzie, otrzymującego luspatercept (placebo 0%). Pacjent przerwał leczenie z powodu ucisku rdzenia kręgowego stopnia 4. Patrz punkt 4.4.

Złamanie urazowe
Złamanie urazowe wystąpiło u 1 (0,4%) pacjenta z β-talasemią zależną od transfuzji otrzymującego luspatercept (placebo 0%).

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

Immunogenność
W badaniach klinicznych dotyczących MDS analiza 395 pacjentów z MDS, którzy byli leczeni luspaterceptem i kwalifikowali się do oceny obecności przeciwciał przeciw luspaterceptowi, wykazała, że 36 (9,1%) pacjentów z MDS uzyskało dodatni wynik badania pod kątem obecności przeciwciał przeciw luspaterceptowi wytworzonych w toku leczenia, w tym u 18 (4,6%) 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 uzyskało dodatni wynik badania pod kątem obecności przeciwciał przeciw luspaterceptowi wytworzonych w toku leczenia, w tym u 5 (1,3%) pacjentów stwierdzono przeciwciała neutralizujące przeciw luspaterceptowi.

Stężenie luspaterceptu w surowicy wykazywało tendencję malejącą w obecności przeciwciał przeciw luspaterceptowi. 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. Pacjenci z przeciwciałami przeciw luspaterceptowi wytworzonymi w toku leczenia częściej zgłaszali ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (69,4% [25/36] w przypadku pacjentów z przeciwciałami w porównaniu z 45,7% [164/359] pacjentów bez przeciwciał przeciw luspaterceptowi) lub występujące w toku leczenia zdarzenia stopnia 3. lub 4. (77,8% [28/36] w przypadku pacjentów z przeciwciałami w porównaniu z 56,8% [204/359] pacjentów bez przeciwciał przeciw luspaterceptowi) w porównaniu z pacjentami bez przeciwciał przeciw luspaterceptowi w grupie pacjentów z MDS zależnych od transfuzji.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z MDS bez syderoblastów pierścieniowatych (RS-)
U pacjentów bez syderoblastów pierścieniowatych częściej występowały ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia o 5. stopniu nasilenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki w porównaniu z pacjentami z obecnością syderoblastów pierścieniowatych (RS+). W badaniu ACE-536-MDS-002 pacjenci bez syderoblastów pierścieniowatych wykazywali większą częstość występowania niektórych działań niepożądanych w porównaniu z pacjentami z obecnością syderoblastów pierścieniowatych w obu grupach leczenia. W grupie leczonej luspaterceptem osłabienie, nudności, wymioty, duszność, kaszel, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparginianowej i małopłytkowość występowały częściej w podgrupie RS-.

Pacjenci z MDS bez mutacji SF3B1
U pacjentów bez mutacji SF3B1 częściej występowały zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia o 3. lub 4. stopniu nasilenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia o 5. stopniu nasilenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki lub wstrzymania podania dawki, w porównaniu z pacjentami z mutacją SF3B1. Znane działania niepożądane luspaterceptu o częstości występowania o ≥3% wyższej w podgrupie bez mutacji SF3B1 obejmowały wymioty, duszność i nadciśnienie tętnicze.

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 wzrost i różnicowanie prekursorów erytroidalnych późnego stadium (normoblastów) w szpiku kostnym, przywracając w ten sposób efektywną erytropoezę. 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.

Mutacje somatyczne u pacjentów z MDS

Luspatercept wykazywał korzyści kliniczne i większą skuteczność od epoetyny alfa u pacjentów z różnymi mutacjami genów, często obserwowanymi w MDS niskiego ryzyka, z wyjątkiem mutacji genu CBL.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

- *Zespoły mielodysplastyczne*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania luspaterceptu oceniano w ramach wieloośrodkowego, randomizowanego, otwartego badania fazy III z grupą kontrolną otrzymującą czynny komparator COMMANDS (ACE-536-MDS-002), porównującego luspatercept z epoetyną alfa u pacjentów z niedokrwistością z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim lub średnim według oceny na podstawie Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego — wersja zaktualizowana (ang. *International Prognostic Scoring System-Revised*, IPSS-R) lub z nowotworem mielodysplastycznym/mieloproliferacyjnym z obecnością pierścieniowatych syderoblastów i nadpłytkowością (MDS/MPN RS-T) u pacjentów nieleczonych wcześniej czynnikiem stymulującym erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agent*, ESA) (ze stężeniem endogennej erytropoetyny EPO w surowicy <500 U/l), wymagających transfuzji czerwonych krwinek. Do badania kwalifikowali się pacjenci otrzymujący 2 do 6 jednostek czerwonych krwinek/8 tygodni przez co najmniej 8 tygodni bezpośrednio przed randomizacją. Pacjenci z MDS z delecją 5q (del5q) zostali wykluczeni z badania.

Pacjentów leczono przez co najmniej 24 tygodnie, chyba że u pacjenta występowała nieakceptowalna toksyczność, pacjent wycofał zgodę lub spełnił inne kryteria przerwania leczenia. Po 24 tygodniach leczenie kontynuowano, jeżeli wykazano korzyści kliniczne (zdefiniowane jako zmniejszenie transfuzji o ≥2 jednostki koncentratu krwinek czerwonych /8 tygodni w porównaniu z punktem wyjściowym) i brak progresji choroby. W zależności od wyników tych ocen pacjenci byli wycofywani z leczenia i przenoszeni do okresu obserwacji kontrolnej po leczeniu lub kontynuowali leczenie w fazie otwartej (luspaterceptem lub epoetyną alfa) tak długo jak długo spełniali powyższe kryteria lub do momentu wystąpienia ni eakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody lub spełnienia innych kryteriów przerwania leczenia.

Łącznie 363 pacjentów zrandomizowano do grupy przyjmującej podskórnie luspatercept (N=182) albo epoetynę alfa (N=181) odpowiednio w dawce 1 mg/kg co 3 tygodnie lub 450 U/kg co tydzień. Randomizację stratyfikowano według zależności od transfuzji czerwonych krwinek, statusu RS i stężenia endogennej erytropoetyny w surowicy (sEPO) w punkcie wyjściowym. Dopuszczalne było dwukrotne zwiększenie dawki luspaterceptu (do 1,33 mg/kg i do 1,75 mg/kg). Dawki utrzymywano, a następnie je zmniejszano w przypadku wystąpienia działań niepożądanych; dawki zmniejszano w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny o ≥2 g/dl w stosunku do poprzedniego cyklu i dawki utrzymywano, jeżeli stężenie hemoglobiny przed podaniem dawki wynosiło ≥12 g/dl. Wszyscy pacjenci otrzymywali najlepszą opiekę wspomagającą (ang. *best supportive care*, BSC), obejmującą transfuzje krwinek czerwonych, stosowanie terapii antybiotykowej, przeciwwirusowej i przeciwgrzybiczej oraz wspomaganie żywieniowe, w zależności od potrzeb. Najlepsza opieka wspomagająca wykluczała stosowanie ESA poza leczeniem stosowanym w ramach badania. Kluczową wyjściową charakterystykę choroby u pacjentów z MDS w badaniu ACE-536-MDS-002 przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8.: Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby u pacjentów z MDS w badaniu ACE-536-MDS-002

	Luspatercept (N=182)	**Epoetyna alfa (N=181)**
Dane demograficzne		
Wiek[a] (w latach) **Mediana (min., maks.)**	74 (46; 93)	74 (31; 91)
Kategorie wiekowe, n (%) <64 lata 65–74 lata ≥75 lat	 27 (14,8) 68 (37,4) 87 (47,8)	 25 (13,8) 66 (36,5) 90 (49,7)
Płeć, n (%) Mężczyzna Kobieta	 109 (59,9) 73 (40,1)	 92 (50,8) 89 (49,2)
Rasa, n (%) Azjatycka Czarna Biała Nie zebrano lub nie zgłoszono	 19 (10,4) 2 (1,1) 146 (80,2) 15 (8,2)	 25 (13,8) 0 143 (79) 13 (7,2)
Charakterystyka choroby		
Hb (g/dl), n (%)[b] Mediana (min., maks.)	7,80 (4,7; 9,2)	7,80 (4,5; 10,2)
Czas od pierwszego rozpoznania MDS (w miesiącach)[c] Mediana	7,97	5,13

	Luspatercept (N=182)	Epoetyna alfa (N=181)
Kategorie EPO w surowicy (U/l), n (%)[d]		
≤200	145 (79,7)	144 (79,6)
>200	37 (20,3)	37 (20,4)
Mediana EPO w surowicy	77,245	85,370
Ferrytyna w surowicy (µg/l) Mediana (min., maks.)	623,00 (12,4; 3170,0)	650,00 (39,4; 6960,5)
Wyjściowa zależność od transfuzji czerwonych krwinek / 8 tygodni[e] (jednostki koncentratu krwinek czerwonych), n (%)		
<4 jednostek	118 (64,8)	111 (61,3)
≥4 jednostki	64 (35,2)	70 (38,7)
Klasyfikacja MDS wg WHO 2016 w punkcie wyjściowym, n (%)		
MDS-SLD	1 (0,5)	4 (2,2)
MDS-MLD	50 (27,5)	47 (26,0)
MDS-RS-SLD	2 (1,1)	6 (3,3)
MDS-RS-MLD	127 (69,8)	118 (65,2)
MDS/MPN-RS-T	2 (1,1)	5 (2,8)
Brak	0	1 (0,6)
Kategoria ryzyka wg klasyfikacji IPSS-R, n (%)		
Bardzo niskie	16 (8,8)	17 (9,4)
Niskie	130 (71,4)	133 (73,5)
Średnie	34 (18,7)	29 (16,0)
Inne / brak	2 (1,1)	2 (1,1)
Status syderoblastów pierścieniowatych (wg kryteriów WHO), n (%)		
RS+	133 (73,1)	130 (71,8)
RS-	49 (26,9)	50 (27,6)
Brak	0	1 (0,6)
Status mutacji *SF3B1*, n (%)		
Z mutacją	114 (62,6)	11 (55,8)
Bez mutacji	65 (35,7)	72 (39,8)
Brak	3 (1,6)	8 (4,4)

Hb = hemoglobina; IPSS-R = Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny — wersja zaktualizowana; MDS-SLD = MDS z dysplazją jednoliniową; MDS-MLD = MDS z dysplazją wieloliniową; MDS-RS-SLD = MDS z dysplazja jednoliniową z obecnością syderoblastów pierścieniowatych; MDS-RS-MLD = MDS z dysplazją wieloliniową z obecnością syderoblastów pierścieniowatych; MDS/MPN-RS-T = nowotwory mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne z obecnością syderoblastów pierścieniowatych i nadpłytkowością; RS+ = z obecnością syderoblastów pierścieniowatych; RS- = bez obecności syderoblastów pierścieniowatych; *SF3B1* = mutacja *SF3B1* w MDS (Splicing Factor 3B Subunit 1A)

[a] Wiek obliczono na podstawie daty podpisania świadomej zgody.

[b] Po zastosowaniu zasady 14/3 dni (zastosować można tylko wartości stężenia Hb oznaczone co najmniej 14 dni po transfuzji, chyba że przeprowadzana jest kolejna transfuzja w ciągu 3 dni od oznaczenia wartości stężenia Hb. Jeśli transfuzja przeprowadzana jest w ciągu 3 dni od oznaczenia wartości stężenia Hb, ta wartość stężenia Hb zostanie użyta. mimo że została oznaczona < 14 dni od poprzedniej transfuzji), wyjściowe stężenie hemoglobiny (skuteczność) zdefiniowano jako najniższą wartość stężenia Hb uzyskaną z centralnego lub lokalnego laboratorium, lub wartość Hb sprzed transfuzji uzyskaną z dokumentacji transfuzji w ciągu 35 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki badanego leku, jeśli takowa była dostępna.

[c] Liczba miesięcy od daty pierwszego rozpoznania do daty podpisania świadomej zgody

[d] Wartość wyjściową EPO zdefiniowano jako najwyższą wartość EPO w ciągu 35 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki badanego leku.

[e] Dane gromadzone przez 8 tygodni poprzedzających randomizację.

Poniżej podsumowano wyniki dotyczące skuteczności.

Tabela 9.: Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z MDS w badaniu ACE-536-MDS-002

Punkt końcowy	Luspatercept (N=182)	Epoetyna alfa (N=181)
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
• RBC-TI przez 12 tygodni z powiązanym jednoczesnym zwiększeniem stężenia Hb o ≥1,5 g/dl (tydzień 1–24)		
Liczba uczestników, u których wystąpiła odpowiedź (% liczba odpowiedzi)	110 (60,4)	63 (34,8)
(95% CI)	(52,9; 67,6)	(27,9; 42,2)
Wspólna różnica ryzyka w stosunku do liczby odpowiedzi (95% CI)[a]	25,4 (15,8; 35,0)	
Wartość p	<0,0001	
Iloraz szans (95% CI)[a]	3,1 (2,0; 4,8)	
Drugorzędowe punkty końcowe		
• HI-E wg IWG ≥8 tygodni (tydzień 1–24)[b]		
Liczba uczestników, u których wystąpiła odpowiedź (% liczba odpowiedzi)	135 (74,2)	96 (53,0)
(95% CI)	(67,2; 80,4)	(45,5; 60,5)
Wspólna różnica ryzyka w stosunku do liczby odpowiedzi (95% CI)[a]	21,5 (12,2; 30,7)	
Wartość p	<0,0001	
Iloraz szans (95% CI)[a]	2,8 (1,8; 4,5)	
• RBC-TI przez 24 tygodnie (tydzień 1–24)		
Liczba uczestników, u których wystąpiła odpowiedź (% liczba odpowiedzi)	87 (47,8)	56 (30.9)
(95% CI)	(40,4; 55,3)	(24,3; 38,2)
Wspólna różnica ryzyka w stosunku do liczby odpowiedzi (95% CI)[a]	16,3 (7,1; 25.4)	
Wartość p	0,0003	
Iloraz szans (95% CI)[a]	2,3 (1,4; 3,7)	
• RBC-TI ≥przez 24 tygodnie (tydzień 1–48)	163	167
Liczba uczestników, u których wystąpiła odpowiedź (% liczba odpowiedzi)	99 (60,7)	66 (39.5)
(95% CI)	(52,8; 68,3)	(32,1; 47,4)
Wspólna różnica ryzyka w stosunku do liczby odpowiedzi (95% CI)[a]	20,7 (10,8; 30,6)	
Wartość p	p <0,0001[c]	
Iloraz szans (95% CI)[a]	2,6 (1,6; 4,3)	

Hb = hemoglobina; RBC = transfuzja czerwonych krwinek;

[a] Na podstawie testu CMH ze stratyfikacją według średniej wyjściowej zależności od transfuzji krwinek czerwonych (<4, ≥4 jednostek kkcz), statusu RS (RS+, RS-) i stężenia sEPO (≤200, >200 U/l). Przedstawiona jest jednostronna wartość p.
[b] HI-E = 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 56 kolejnych dni we wskazanym okresie leczenia. W przypadku pacjentów z wyjściową zależnością od transfuzji krwinek czerwonych wynoszącą ≥4 jednostki/8 tygodni wartość HI-E zdefiniowano jako zmniejszenie liczby transfuzji krwinek czerwonych o co najmniej 4 jednostki/8 tygodni. W przypadku pacjentów z wyjściową zależnością od transfuzji krwinek czerwonych wynoszącą <4 jednostki/8 tygodni HI-E zdefiniowano jako średni wzrost stężenia Hb wynoszący ≥1,5 g/dl przez 8 tygodni przy braku transfuzji krwinek czerwonych.
[c] Nominalna wartość p.

Efekt leczenia luspaterceptu na RBC-TI ≥12 tygodni i zwiększenie stężenia Hb wynoszące ≥1,5 g/dl był większy niż w przypadku epoetyny alfa w przypadku wszystkich klinicznie istotnych cech demograficznych i w przypadku większości charakterystyk choroby, z wyjątkiem pacjentów bez obecności syderoblastów pierścieniowatych – w tym przypadku efekt leczenia był porównywalny z epoetyną alfa.

- *Zespoły mielodysplastyczne u pacjentów z opornością lub nietolerancją ESA*

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 IPSS-R, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (≥15%). Pacjenci z MDS z delecją 5q (del5q) lub bez obecności syderoblastów pierścieniowatych (RS-) nie zostali włączeni do badania. Pacjenci musieli otrzymywać wcześniejsze leczenie 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.

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 odślepione na potrzeby analiz w momencie, gdy wszyscy pacjenci ukończyli 48-tygodniowy okres leczenia albo przerwali leczenie.

Łącznie 229 pacjentów zrandomizowano do grupy przyjmującej podskórnie luspatercept w dawce 1 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 10.

Tabela 10.: Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby u 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 65–74 lata ≥ 75 lat	29 (19,0) 72 (47,1) 52 (34,0)	16 (21,1) 29 (38,2) 31 (40,8)
Płeć, n (%) Mężczyzna Kobieta	94 (61,4) 59 (38,6)	50 (65,8) 26 (34,2)
Rasa, n (%) Czarna Biała Nie zebrano lub nie zgłoszono Inne	1 (0,7) 107 (69,9) 44 (28,8) 1 (0,7)	0 (0,0) 51 (67,1) 24 (31,6) 1 (1,3)
Charakterystyka choroby		
Kategorie EPO w surowicy (U/l)[b], n (%) < 200 200 do 500 > 500 Brak	88 (57,5) 43 (28,1) 21 (13,7) 1 (0,7)	50 (65,8) 15 (19,7) 11 (14,5) 0
Ferrytyna w surowicy (µg/l) Mediana (min., maks.)	1089,2 (64, 5968)	1122,1 (165, 5849)
Kategoria ryzyka wg klasyfikacji IPSS-R, n (%) Bardzo niskie Niskie Średnie Inne	18 (11,8) 109 (71,2) 25 (16,3) 1 (0,7)	6 (7,9) 57 (75,0) 13 (17,1) 0
Wyjściowa zależność od transfuzji czerwonych krwinek/8 tygodni[c], n (%) ≥ 6 jednostek ≥ 6 i <8 jednostek ≥ 8 i <12 jednostek ≥ 12 jednostek < 6 jednostek ≥ 4 do < 6 jednostek < 4 jednostki	 66 (43,1) 35 (22,9) 24 (15,7) 7 (4,6) 87 (56,9) 41 (26,8) 46 (30,1)	 33 (43,4) 15 (20,2) 17 (22,4) 1 (1,3) 43 (56,6) 23 (30,3) 20 (26,3)
Hb[d] (g/dl) Mediana (min., maks.)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
***SF3B1*, n (%)** Z mutacją Bez mutacji Brak	149 (92,2) 12 (7,8) 0	65 (85,5) 10 (13,2) 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 11.: 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)	-5,6 (1,01)	
95% CI dla różnicy średniej LS	-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)	-4,8 (1,62)	
95% CI dla różnicy średniej LS	-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)	-4,3 (1,00)	
95% CI dla różnicy średniej LS	-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)	-3,3(1,96)	
95% CI dla różnicy średniej LS	-7,1; 0,6	

RBC-TI: niezależność od transfuzji czerwonych krwinek; CI: przedział ufności; CMH = test Cochrana-Mantela-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 przerwali 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.

Wyniki analizy eksploracyjnej

Tabela 12.: 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 ≥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 ≥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 (µg/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

[a] mHI-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 ≥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 tygodnia.

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 odślepieniu pacjenci z grupy przyjmującej placebo mogli przejść do grupy otrzymującej luspatercept.

Łącznie 336 dorosłych pacjentów zrandomizowano do grupy przyjmującej podskórnie luspatercept w dawce 1 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 13.

Tabela 13.: Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby u 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 > 32 do ≤ 50 > 50	129 (57,6) 78 (34,8) 17 (7,6)	63 (56,3) 44 (39,3) 5 (4,5)
Płeć, n (%) Mężczyzna Kobieta	92 (41,1) 132 (58,9)	49 (43,8) 63 (56,3)
Rasa, n (%) Azjatycka Czarna Biała Nie zebrano lub nie zgłoszono Inne	81 (36,2) 1 (0,4) 122 (54,5) 5 (2,2) 15 (6,7)	36 (32,1) 0 60 (53,6) 5 (4,5) 11 (9,8)

	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
Charakterystyka choroby		
Wartość progowa stężenia Hb przed transfuzją[a], 12-tygodniowy okres wprowadzający (g/dl) Mediana (min., maks.)	9,30 (4,6; 11,4)	9,14 (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 Inne niż β0/β0 Brak[b]	68 (30,4) 155 (69,2) 1 (0,4)	35 (31,3) 77 (68,8) 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 odślepione w celu analiz, gdy wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej 48-tygodniowe leczenie lub przerwali leczenie.

Poniżej podsumowano wyniki dotyczące skuteczności.

Tabela 14.: 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)
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o ≥ 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	47 (21,0)	5 (4,5)
Różnica w proporcjach (95% CI)[a]	16,5 (10,0; 23,1)	
Wartość p[b]	<0,0001	
Drugorzędowe punkty końcowe		
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 ≥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	16 (7,1)	2 (1,8)
Różnica w proporcjach (95% CI)[a]	5,4 (1,2; 9,5)	
Wartość p[b]	0,0402	

Punkt końcowy	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
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 Cochrana-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją według regionów geograficznych.

Wyniki analizy eksploracyjnej

Tabela 15.: 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 ≥ 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*	173 (77,2)	39 (34,8)
Różnica w odsetkach (95% CI)[a]	42,4 (31,5; 52,5)	
Dowolne kolejne 24 tygodnie*	116 (51,8)	3 (2,7)
Różnica w odsetkach (95% CI)[a]	49,1 (41,3; 56,2)	
Zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o ≥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*	112 (50,0)	9 (8,0)
Różnica w odsetkach (95% CI)[a]	42,0 (32,7; 49,9)	
Dowolne kolejne 24 tygodnie*	53 (23,7)	1 (0,9)
Różnica w odsetkach (95% CI)[a]	22,8 (16,5; 29,1)	
Różnica w zależności od transfuzji od punktu wyjściowego obliczona metodą najmniejszych kwadratów (RBC jednostki/48 tygodnie)		
Tydzień 1 do tygodnia 48 Średnia LS	-4,69	+1,17
Różnica średniej LS (luspatercept-placebo) (95% CI)[b]	-5,86 (-7,04; -4,68)	
Tydzień 49 do tygodnia 96 Średnia LS	-5,43	+1,80
Różnica średniej LS (luspatercept-placebo) (95% CI)[b]	-7,23 (-13,84; -0,62)	

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.
* Pacjentów otrzymujących placebo ocenia się do czasu zmiany na luspatercept. W przypadku analiz kroczących w dowolnych kolejnych 12/24 tygodniach, grupa leczenia luspaterceptem nie obejmuje pacjentów otrzymujących placebo, którzy przeszli na luspatercept.

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 (-235,56 µg/l w porównaniu do +107,03 µg/l), co pozwoliło otrzymać

różnicę w wynikach leczenia obliczoną metodą najmniejszych kwadratów wynoszącą -342,59 µg/l (95% CI: -498,30, -186,87).

Łącznie u 85% (147/173) 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 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 przeciwgrzybiczej 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 przewlekle 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 16.

Tabela 16.: Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby u 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 Kobieta	40 (41,7) 56 (58,3)	23 (46,9) 26 (53,1)
Rasa, n (%) Azjatycka Biała Inna	31 (32,3) 59 (61,5) 6 (6,3)	13 (26,5) 28 (57,1) 8 (16,3)
Charakterystyka choroby		
Rozpoznanie β-talasemii; n (%) β-talasemia HbE/β-talasemia β-talasemia połączona z α-talasemią	63 (65,6) 28 (29,2) 5 (5,2)	34 (69,4) 11 (22,4) 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)
Splenektomia; n (%) Tak	34 (35,4)	26 (53,1)
MRI LIC (mg/g suchej masy)[c], n Mediana (min., maks.)	95 3,9 (0,8; 39,9)	47 4,1 (0,7; 28,7)
Objętość śledziony wg MRI (cm^3), n Mediana (min., maks.)	60 879,9 (276,1; 2419,0)	22 1077,0 (276,5; 2243,0)
Wyjściowe stosowanie chelatacji żelaza (ang. *iron chelation therapy*, ICT) n (%)	28 (29,2)	16 (32,7)
Wyjściowe stężenie ferrytyny w surowicy (µg/l)[d] Mediana (min., maks.)	456,5 (30,0; 3528,0)	360,0 (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 17.: 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 ≥1 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 ≥1 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 ≥8,5 g/dl) i kategorii wyjściowego wyniku NTDT-PRO Z/O (≥3 w porównaniu do <3) zdefiniowanych podczas randomizacji jako współzmienne.
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 ≥1 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 37% zarówno u pacjentów z β-talasemią, jak i pacjentów z MDS.

Dystrybucja

W zalecanych dawkach średnia geometryczna pozornej objętości dystrybucji wynosiła 9,56 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 średnia geometryczna pozornego klirensu całkowitego wynosiła 0,47 l/dobę w przypadku z MDS i 0,44 l/dobę w przypadku pacjentów z β-talasemią. Średnia geometryczna okresu półtrwania w surowicy wynosiła około 14,1 dnia w przypadku pacjentów z MDS i 11 dni w przypadku pacjentów z β-talasemią.

Liniowość lub nieliniowość

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 z opornością lub nietolerancją ESA.

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 ≥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 µg/ml.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Populacyjna analiza PK luspaterceptu obejmowała pacjentów z MDS i z β-talasemią odpowiednio w wieku od 27 do 95 lat i od 18 do 71 lat, z medianą wieku 72,5 roku 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 (≤64, 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, AlAT i AspAT≤ GGN; N = 62 w przypadku pacjentów z β-talasemią i N = 311 w przypadku pacjentów z MDS), łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (BIL > 1–1,5 x GGN i AlAT lub AspAT > GGN; N = 89 w przypadku pacjentów z β-talasemią i N = 126 w przypadku pacjentów z MDS), umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (BIL > 1,5–3 x GGN, dowolne AlAT albo AspAT; N = 157 w przypadku pacjentów z β-talasemią i N = 32 w przypadku pacjentów z MDS) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (BIL > 3 x GGN, dowolne AlAT albo AspAT; N = 73 w przypadku pacjentów z β-talasemią i N = 1 w przypadku pacjentów z MDS) według kryteriów zaburzeń czynności zdefiniowanych przez Narodowy Instytut Raka. Nie zaobserwowano wpływu kategorii czynności wątroby, podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych (AlAT lub AspAT, do 3 x GGN) i podwyższonego stężenia całkowitej BIL (4–246 µmol/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 (AlAT lub AspAT) wynoszącą ≥ 3 x GGN. Brak danych PK w przypadku pacjentów z marskością wątroby (klasy A, B i C w skali Childa-Pugha), ponieważ nie przeprowadzono specjalnych badań w tym kierunku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Populacyjna analiza PK luspaterceptu obejmowała pacjentów z prawidłową czynnością nerek (indywidualny współczynnik eGFR ≥ 90 ml/min; N = 302 w przypadku pacjentów z β-talasemią i N = 169 w przypadku pacjentów z MDS), łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (indywidualny współczynnik eGFR 60 do 89 ml/min; N = 74 w przypadku pacjentów z β-talasemią i N = 204 w przypadku pacjentów z MDS) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (indywidualny współczynnik eGFR 30 do 59 ml/min; N = 4 w przypadku pacjentów z β-talasemią i N = 88 w przypadku pacjentów z MDS) zgodnie ze wzorem MDRD (ang. *Modification of Diet in Renal Disease*). Ekspozycja na luspatercept w stanie stacjonarnym w surowicy (AUC) była o 24% do 41% większa u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Brak jest wystarczających danych dotyczących PK w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (indywidualny współczynnik eGFR < 30 ml/min) 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 (2,4–1680 U/l w przypadku pacjentów z β-talasemią i 7,80–2920 U/l w przypadku pacjentów z MDS), zależność od transfuzji czerwonych krwinek (0–43,4 jednostki/24 tygodnie), niedokrwistość syderoblastyczna w przebiegu MDS, genotyp β-talasemii (β0/β0 w porównaniu do genotypu innego niż β0/β0) i splenektomia.

Objętość dystrybucji i klirens luspaterceptu zwiększały się wraz ze wzrostem masy ciała (33–124 kg), 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 naczyniówkowym.

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 kręgów. 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 F_1 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 F_1 (działanie niepożądane tylko w dawce 30 mg/kg) oraz niższą masę ciała u samców w pokoleniu F_1 w okresie przedkopulacyjnym, zalotów i pokopulacyjnym; oraz wpływ na nerki u osesków w pokoleniu F_1 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 F_1 uniemożliwia ustalenie wartości NOAEL toksyczności ogólnej i rozwojowej dla pokolenia F_1. 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 F_1 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 miąższu 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 (E433)
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
5 lat.

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 (≤ 25°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 przechowywać produktu przez dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C.

Nie zamrażać roztworu po rekonstytucji.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°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 bromobutylowym 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 bromobutylowym 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 zrekonstytuować 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 zrekonstytuować odpowiednią liczbę fiolek produktu leczniczego Reblozyl w celu uzyskania wymaganej dawki. Aby zapewnić dokładną dawkę, 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 fiolką, 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 zrekonstytuowany roztwór ocenie wzrokowej przed podaniem. Po prawidłowym wymieszaniu produkt leczniczy Reblozyl w postaci zrekonstytuowanego 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 zrekonstytuowany 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
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 lutego 2025

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

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

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.

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 przeciwskazany 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:

- Informacje dla kobiety zdolnej do posiadania potomstwa:
- 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 TEKTUROWE

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 (E433), 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 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 TEKTUROWE

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 (E433), 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 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

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 jakiekolwiek 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, które wymagają transfuzji czerwonych krwinek.

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:
    - hormonalna terapia zastępcza lub
    - występowanie zakrzepu krwi w przeszłości.
- pacjentów z MDS,
  - u których wystąpił udar lub u których występują problemy z sercem lub krążeniem. U takich pacjentów może występować większe ryzyko zakrzepu.

  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 i przekaże kartę pacjenta.
- 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 dla 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 sód i polisorbat 80
Sód: Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.
Polisorbat 80: Ten lek zawiera 0,1 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce po 25 mg lub 0,3 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce po 75 mg, co odpowiada stężeniu 0,2 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza jeśli występowały lub występują znane reakcje alergiczne

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 innej osoby należącej do fachowego personelu medycznego.

- Zalecana dawka początkowa to 1 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):
- kaszel.
- trudności w oddychaniu lub duszność.
- obrzęk nóg lub rąk.
- wysokie ciśnienie krwi bez objawów lub związane z bólem głowy.
- 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.
- skurcze, zawroty głowy, nieregularne bicie serca, stan splątania. Mogą to być objawy zbyt dużej lub niewystarczającej ilości niektórych minerałów w organizmie (zaburzenia równowagi elektrolitowej).

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10):
- zakażenie płuc lub dolnego odcinka dróg oddechowych.
- omdlenie, uczucie wirowania, splątanie.
- zmniejszone łaknienie (apetyt).
- ból brzucha.
- złamania kości spowodowane urazem.
- ból mięśni.
- ból w klatce piersiowej.
- osłabienie siły mięśni.
- punktowe, okrągłe czerwone/fioletowe plamki na skórze.
- łatwe powstawanie siniaków, krwawienie z nosa lub dziąseł.
- intensywny ból głowy po jednej stronie.
- szybkie bicie serca (częstoskurcz).
- zaczerwienienie, pieczenie i ból w miejscu wstrzyknięcia (reakcje w miejscu wstrzyknięcia) lub obrzęk i swędzenie skóry (rumień w miejscu wstrzyknięcia).
- nieprawidłowa czynność nerek.
- nadmierna potliwość.
- wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi (widoczny w badaniach).
- niewystarczająca ilość płynów w organizmie (odwodnienie).
- zakażenie dróg moczowych.
- spieniony mocz. Może to być objawem zbyt dużej ilości białka w moczu (proteinuria i albuminuria).
- duszność w trakcie wysiłku lub w spoczynku. Może to być objaw niewydolności serca.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek 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 zrekonstytuowany lek nie zostanie zużyty natychmiast, może być przechowywany w oryginalnym opakowaniu przez maksymalnie 8 godzin w temperaturze pokojowej (≤ 25°C) lub do 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°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 składniki to: kwas cytrynowy jednowodny (E 330), sodu cytrynian (E 331), polisorbat 80 (E433), sacharoza, kwas solny (do regulacji odczynu pH) i sodu wodorotlenek (do regulacji odczynu pH). Patrz punkt 2 - lek Reblozyl zawiera sód i polisorbat 80.

Jak wygląda lek Reblozyl i co zawiera opakowanie
Lek Reblozyl jest białym lub białawym proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek 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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

Zrekonstytuowany roztwór
W przypadku przechowywania w oryginalnym pudełku tekturowym wykazano, że trwałość chemiczna i fizyczna produktu leczniczego po rekonstytucji wynosi do 8 godzin w temperaturze pokojowej (≤ 25°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 rekonstytucji.

Obliczenie dawki

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

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

Instrukcje dotyczące rekonstytucji

Produkt leczniczy Reblozyl jest dostarczany w postaci liofilizowanego proszku do rekonstytucji przy użyciu wody do wstrzykiwań. Aby zapewnić dokładną dawkę, do rekonstytucji 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 fiolką, 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 zrekonstytuowany roztwór ocenie wzrokowej przed podaniem. Po prawidłowym wymieszaniu lek Reblozyl w postaci zrekonstytuowanego 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 zrekonstytuowany roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, patrz punkt *Przechowywanie produktu* powyżej.

Sposób podawania
Jeśli produkt leczniczy Reblozyl w postaci zrekonstytuowanego 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 to 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 zrekonstytuować odpowiednią liczbę fiolek produktu leczniczego Reblozyl w celu uzyskania wymaganej dawki.

Wstrzyknąć produkt leczniczy 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 niezużyte pozostałości produktu. Nie podawać więcej niż jednej dawki z fiolki.

Usuwanie

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