

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Reblozyl 25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Reblozyl 75 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Reblozyl 25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 mg luspatarcept. Μετά την ανασύσταση, κάθε mL διαλύματος περιέχει 50 mg luspatarcept.

Reblozyl 75 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 75 mg luspatarcept. Μετά την ανασύσταση, κάθε mL διαλύματος περιέχει 50 mg luspatarcept.

Το luspatarcept παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα (κόνις για ενέσιμο).

Λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Reblozyl ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις αναιμία λόγω μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (ΜΔΣ) με πολύ χαμηλό, χαμηλό και ενδιάμεσο κίνδυνο με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες, οι οποίοι είχαν μη ικανοποιητική ανταπόκριση σε ή είναι ακατάλληλοι για θεραπεία που βασίζεται στην ερυθροποιητίνη (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Reblozyl ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις αναιμία που σχετίζεται με βήτα θαλασσαιμία (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Reblozyl θα πρέπει να ξεκινά από έναν ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία αιματολογικών ασθενειών.

Δοσολογία

Πριν από κάθε χορήγηση του Reblozyl, θα πρέπει να αξιολογείται το επίπεδο αιμοσφαιρίνης (Hb) των ασθενών. Σε περίπτωση που πραγματοποιηθεί μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) πριν από τη

χορήγηση της δόσης, για λόγους προσδιορισμού της δόσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο Hb προ της μετάγγισης.

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Reblozyl είναι 1,0 mg/kg χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες.

Σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μετάγγιση με RBC μετά από τουλάχιστον 2 διαδοχικές δόσεις στην δόση έναρξης 1,0 mg/kg, η δόση πρέπει να αυξηθεί στα 1,33 mg/kg. Εάν οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε μετάγγιση με RBC μετά από τουλάχιστον 2 διαδοχικές δόσεις σε επίπεδο δόσης με 1,33 mg/kg, η δόση πρέπει να αυξηθεί στα 1,75 mg/kg. Η αύξηση της δόσης δεν θα πρέπει να γίνεται συχνότερα από κάθε 6 εβδομάδες (2 χορηγήσεις) και δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τη μέγιστη δόση των 1,75 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες. Η δόση δεν θα πρέπει να αυξηθεί αμέσως μετά από μία καθυστέρηση δόσης. Για ασθενείς με επίπεδα Hb > 9 g/dL πριν από τη χορήγηση δόσης και οι οποίοι δεν έχουν ακόμα επιτύχει ανεξαρτησία από μεταγγίσεις, μπορεί να απαιτηθεί αύξηση της δόσης κατά την κρίση του ιατρού· δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος να αυξηθεί η Hb πάνω από τον ουδό στόχο με ταυτόχρονη μετάγγιση.

Εάν ένας ασθενής χάσει ανταπόκριση (δηλ. ανεξαρτησία από μεταγγίσεις), η δόση θα πρέπει να αυξηθεί κατά ένα επίπεδο δόσης.

β-θαλασσαιμία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Reblozyl είναι 1,0 mg/kg χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες.

Σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ανταπόκριση, η οποία ορίζεται ως μείωση της επιβάρυνσης μετάγγισης RBC κατά τουλάχιστον ένα τρίτο μετά από ≥ 2 διαδοχικές δόσεις (6 εβδομάδες), στην αρχική δόση των 1,0 mg/kg, η δόση θα πρέπει να αυξηθεί στα 1,25 mg/kg. Η δόση δεν θα πρέπει να αυξηθεί πέραν της μέγιστης δόσης των 1,25 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες.

Εάν ένας ασθενής χάσει την ανταπόκριση (εφόσον η επιβάρυνση μετάγγισης RBC αυξηθεί και πάλι έπειτα από μια αρχική ανταπόκριση) η δόση θα πρέπει να αυξηθεί κατά ένα επίπεδο δόσης.

ΜΑΣ και β-θαλασσαιμία

Μείωση δόσης και καθυστέρηση δόσης

Σε περίπτωση αύξησης της Hb > 2 g/dL εντός 3 εβδομάδων από τη θεραπεία με luspaterscept, απουσία μετάγγισης, η δόση του Reblozyl θα πρέπει να μειωθεί κατά ένα επίπεδο δόσης.

Εάν η Hb είναι $\geq 11,5$ g/dL απουσία μετάγγισης για τουλάχιστον 3 εβδομάδες, η δόση θα πρέπει να καθυστερήσει έως ότου η Hb είναι $\leq 11,0$ g/dL. Εάν υπάρχει επίσης ταυτόχρονη ταχεία αύξηση της Hb (> 2 g/dL εντός 3 εβδομάδων απουσία μετάγγισης), θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μία μείωση δόσης κατά ένα επίπεδο πιο κάτω (ελάχιστο 0,8 mg/kg) μετά την καθυστέρηση της δόσης.

Η δόση δεν πρέπει να μειωθεί κάτω από τα 0,8 mg/kg.

Οι μειώσεις δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με luspaterscept παρέχονται παρακάτω.

Πίνακας 1: Μειώσεις δόσης για ΜΑΣ

Τρέχουσα δόση	Μείωση της δόσης
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Πίνακας 2: Μειώσεις δόσης για β-θαλασσαιμία

Τρέχουσα δόση	Μείωση της δόσης
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν επίμονες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου σχετιζόμενες με τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8), η θεραπεία θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι να βελτιωθεί η τοξικότητα ή να επανέλθει στην αρχική τιμή.

Μετά από καθυστέρηση δόσης, οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν εκ νέου με την προηγούμενη δόση τους ή με μειωμένη δόση σύμφωνα με τις οδηγίες για τη μείωση δόσης.

Παραλειφθείσες δόσεις

Σε περίπτωση παράλειψης ή καθυστέρησης της χορήγησης της προγραμματισμένης δόσης, θα πρέπει να χορηγηθεί το Reblozyl στον ασθενή το συντομότερο δυνατό και η δοσολογία να συνεχιστεί σύμφωνα με τη συνταγογράφηση με χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 εβδομάδων μεταξύ των δόσεων.

Ασθενείς που παρουσιάζουν απώλεια ανταπόκρισης

Εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν απώλεια ανταπόκρισης στο Reblozyl, θα πρέπει να αξιολογηθούν οι αιτιολογικοί παράγοντες (π.χ. αιμορραγικό συμβάν). Εάν αποκλειστούν τα συνήθη αίτια απώλειας αιματολογικής ανταπόκρισης, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης όπως περιγράφεται παραπάνω για την αντίστοιχη ένδειξη θεραπείας.

Διακοπή

Το Reblozyl θα πρέπει να διακόπτεται εάν οι ασθενείς δεν παρουσιάσουν μείωση της επιβάρυνσης μετάγγισης μετά από 9 εβδομάδες θεραπείας (3 δόσεις) στο μέγιστο επίπεδο δόσης, εάν δεν δοθούν εναλλακτικές εξηγήσεις για την ανεπαρκή ανταπόκριση (π.χ. αιμορραγία, χειρουργική επέμβαση, άλλες ταυτόχρονες ασθένειες) ή εάν εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα οποιαδήποτε στιγμή.

Ειδικό πληθυσμό

Ηλικιωμένοι

Για το Reblozyl δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης για ασθενείς με ολική χολερυθρίνη (BIL) > ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) ή/και αμινοτρανσφεράση αλανίνης (ALT) ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) < 3 x ULN (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν μπορεί να γίνει συγκεκριμένη σύσταση δόσης για ασθενείς με ALT ή AST ≥ 3 x ULN ή ηπατική βλάβη CTCAE Βαθμού ≥ 3 λόγω έλλειψης δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 90 και ≥ 30 mL/min/1,73 m²). Δεν μπορούν να γίνουν συγκεκριμένες συστάσεις δόσης για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) λόγω έλλειψης κλινικών δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για νεφρική λειτουργία σύμφωνα με το πρότυπο φροντίδας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Reblozyl στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων, ή σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 μηνών για τη β-θαλασσαιμία. Για μη κλινικά δεδομένα, βλ. παράγραφο 5.3.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Reblozyl στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 6 μηνών έως κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί για τη β-θαλασσαιμία. Για μη κλινικά δεδομένα, βλ. παράγραφο 5.3.

Τρόπος χορήγησης

Για υποδόρια χρήση.

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα Reblozyl θα πρέπει να εγχέεται υποδόρια στον άνω βραχίονα, τον μηρό ή την κοιλιακή χώρα. Ο ακριβής συνολικός όγκος δοσολογίας του ανασυσταθέντος διαλύματος που απαιτείται για τον ασθενή θα πρέπει να υπολογιστεί και να εξαχθεί αργά από το(α) φιαλίδιο(α) μονήρους δόσης, σε μία σύριγγα.

Ο συνιστώμενος μέγιστος όγκος φαρμακευτικού προϊόντος ανά θέση ένεσης είναι 1,2 mL. Εάν απαιτούνται περισσότερα από 1,2 mL, ο συνολικός όγκος θα πρέπει να χωρίζεται σε ξεχωριστές ενέσεις παρόμοιου όγκου και να χορηγείται σε ξεχωριστές θέσεις.

Εάν απαιτούνται πολλαπλές ενέσεις, πρέπει να χρησιμοποιείται νέα σύριγγα και βελόνα για κάθε υποδόρια ένεση. Δεν θα πρέπει να χορηγούνται περισσότερες της μίας δόσης από ένα φιαλίδιο.

Εάν το διάλυμα Reblozyl έχει ψυχθεί μετά την ανασύσταση, θα πρέπει να αφαιρεθεί από το ψυγείο 15-30 λεπτά πριν από την ένεση, ώστε να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Αυτό θα κάνει την ένεση πιο άνετη.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Θρομβοεμβολικά συμβάντα

Σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία, αναφέρθηκαν θρομβοεμβολικά συμβάντα (TEE) στο 3,6% (8/223) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με luspaterccept σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη. Τα αναφερόμενα TEE περιελάμβαναν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT), θρόμβωση πυλαιας φλέβας, πνευμονική εμβολή και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (βλ. παράγραφο 4.8). Όλοι οι ασθενείς με TEE είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και είχαν τουλάχιστον έναν άλλο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη TEE (π.χ. ιστορικό θρομβοκυττάρωσης ή συγχορήγησης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης). Η εμφάνιση TEE δεν συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα Hb. Το πιθανό όφελος από τη θεραπεία με luspaterccept θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του δυνητικού κινδύνου εμφάνισης TEE σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία με σπληνεκτομή και άλλους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη TEE. Η θρομβοπροφύλαξη σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές οδηγίες θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο.

Αυξημένη αρτηριακή πίεση

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ΜΔΣ και β-θαλασσαιμία, οι ασθενείς που έλαβαν luspaterccept είχαν μέση αύξηση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης των 5 mmHg από την αρχική τιμή (βλ. παράγραφο 4.8). Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται πριν από κάθε χορήγηση luspaterccept. Σε περίπτωση επίμονης υπέρτασης ή εξάρσεων προϋπάρχουσας υπέρτασης, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για υπέρταση σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές οδηγίες.

Περιεχόμενο νατρίου

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων. Η ταυτόχρονη χρήση χηλικοποιητικών παραγόντων σιδήρου δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική του luspaterecept.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Reblozyl και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Reblozyl, πρέπει να γίνει τεστ κύησης για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

Κύηση

Η θεραπεία με το Reblozyl δεν θα πρέπει να ξεκινήσει εάν η γυναίκα είναι έγκυος (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του Reblozyl σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Reblozyl αντενδείκνυται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.3). Εάν μία ασθενής μείνει έγκυος, το Reblozyl θα πρέπει να διακοπεί.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το luspaterecept ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Το luspaterecept ανιχνεύθηκε στο γάλα θηλαζόντων επιμυών (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω των άγνωστων ανεπιθύμητων ενεργειών του luspaterecept σε νεογνά/βρέφη, πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της αγωγής με Reblozyl και για 3 μήνες μετά την τελευταία δόση ή εάν θα διακοπεί η θεραπεία με Reblozyl, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Η επίδραση του luspaterecept στη γονιμότητα στους ανθρώπους είναι άγνωστη. Με βάση τα ευρήματα σε ζώα, το luspaterecept μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Reblozyl μπορεί να έχει μια μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η ικανότητα αντίδρασης κατά την εκτέλεση αυτών των εργασιών μπορεί να επηρεαστεί λόγω κινδύνων κόπωσης, ιλίγγου, ζάλης ή συγκοπής (βλ. παράγραφο 4.8). Συνεπώς, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να προσέχουν μέχρι να μάθουν τυχόν επιπτώσεις στην ικανότητά τους να οδηγούν και να χρησιμοποιούν μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο σε ασθενείς που λαμβάνουν το Reblozyl (τουλάχιστον στο 15% των ασθενών) ήταν κόπωση, διάρροια, εξασθένιση, ναυτία, ζάλη, οσφυαλγία και κεφαλαλγία. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο Βαθμού 3 ή ανώτερου (τουλάχιστον στο 2% των ασθενών) περιελάμβαναν συγκοπή/προσυγκοπή,

κόπωση, υπέρταση και εξασθένιση. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο (τουλάχιστον στο 2% των ασθενών) ήταν η ουρολοίμωξη, η οσφυαλγία και η συγκοπή.

Εξασθένιση, κόπωση, ζάλη και κεφαλαλγία παρατηρήθηκαν συχνότερα κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών θεραπείας.

Η διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητης αντίδρασης παρατηρήθηκε στο 2,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με luspatercert. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας στο σκέλος θεραπείας με luspatercert ήταν κόπωση και κεφαλαλγία.

β-θαλασσαιμία

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο σε ασθενείς που λαμβάνουν το Reblozyl (τουλάχιστον στο 15% των ασθενών) ήταν κεφαλαλγία, οστικός πόνος και αρθραλγία. Η συχνότερα αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο Βαθμού 3 ή υψηλότερου ήταν υπερουριχαιμία. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν θρομβοεμβολικά συμβάντα εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, θρόμβωση πυλαίας φλέβας και πνευμονική εμβολή (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο οστικός πόνος, η εξασθένιση, η κόπωση, η ζάλη και η κεφαλαλγία εμφανιζόταν συχνότερα κατά τους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας.

Διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας παρατηρήθηκε στο 2,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με luspatercert. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας στο σκέλος θεραπείας με luspatercert ήταν αρθραλγία, οσφυαλγία, οστικός πόνος και κεφαλαλγία.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Η υψηλότερη συχνότητα για κάθε ανεπιθύμητη αντίδραση που παρατηρήθηκε και αναφέρθηκε στις δύο προεγκριτικές μελέτες σε ΜΔΣ και β-θαλασσαιμία παρουσιάζεται στον Πίνακα 3 παρακάτω. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και τον προτιμώμενο όρο. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων (ADR) σε ασθενείς που έλαβαν Reblozyl για ΜΔΣ και β-θαλασσαιμία

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα (κάθε βαθμού) για ΜΔΣ	Συχνότητα (κάθε βαθμού) για β-θαλασσαιμία
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	βρογχίτιδα	Πολύ συχνές	Συχνές
	ουρολοίμωξη	Πολύ συχνές	Συχνές
	λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού	Συχνές	Πολύ συχνές
	γρίπη	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	υπερευαισθησία*	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	υπερουριχαιμία	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	συγκοπή/προσυγκοπή	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	ίλιγγος/στατικός ίλιγγος	Συχνές	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	υπέρταση~	Συχνές	Συχνές
	θρομβοεμβολικά	Συχνές	Συχνές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα (κάθε βαθμού) για ΜΔΣ	Συχνότητα (κάθε βαθμού) για β-θαλασσαιμία
	συμβάντα [§]		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	δύσπνοια	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	διάρροια	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	ναυτία	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	οσφυαλγία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	αρθραλγία	Συχνές	Πολύ συχνές
	πόνος στα οστά	Συχνές	Πολύ συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	κόπωση	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	εξασθένιση	Πολύ συχνές	Συχνές
	αντιδράσεις στο σημείο ένεσης [#]	Συχνές	Συχνές

* Η υπερευαισθησία περιλαμβάνει οίδημα βλεφάρων, υπερευαισθησία στο φάρμακο, πρήξιμο του προσώπου, περιτοναϊκό οίδημα, οίδημα προσώπου, αγγειοίδημα, πρήξιμο των χειλιών, εξάνθημα από το φάρμακο.

~ Η αντίδραση υπέρτασης περιλαμβάνει την ιδιοπαθή υπέρταση, την υπέρταση και την υπερτασική κρίση.

Οι αντιδράσεις στο σημείο ένεσης περιλαμβάνουν ερύθημα στο σημείο ένεσης, κνησμό στο σημείο ένεσης, οίδημα στο σημείο ένεσης και εξάνθημα στο σημείο ένεσης.

§ Τα θρομβοεμβολικά συμβάντα περιλαμβάνουν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση πυλαίας φλέβας, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και πνευμονική εμβολή.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Πόνος στα οστά

Ο οστικός πόνος αναφέρθηκε στο 19,7% των ασθενών με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatercpt (εικονικό φάρμακο 8,3%) και στο 2,6% των ασθενών με ΜΔΣ που έλαβαν θεραπεία με luspatercpt (εικονικό φάρμακο 3,9%). Σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatercpt, ο οστικός πόνος ήταν πιο συχνός τους πρώτους 3 μήνες (16,6%) σε σύγκριση με τους μήνες 4-6 (3,7%). Τα περισσότερα συμβάντα (41/44 συμβάντα) ήταν Βαθμού 1-2, με 3 συμβάντα Βαθμού 3. Ένα από τα 44 συμβάντα ήταν σοβαρό και 1 συμβάν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Αρθραλγία

Η αρθραλγία αναφέρθηκε στο 19,3% των ασθενών με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatercpt (εικονικό φάρμακο 11,9%) και στο 5,2% των ασθενών με ΜΔΣ που έλαβαν θεραπεία με luspatercpt (εικονικό φάρμακο 11,8%). Στους ασθενείς με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatercpt, η αρθραλγία οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε 2 ασθενείς (0,9%).

Υπέρταση

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με luspatercpt είχαν μέση αύξηση στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση των 5 mmHg από την αρχική τιμή που δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η υπέρταση αναφέρθηκε στο 8,5% των ασθενών με ΜΔΣ που έλαβαν θεραπεία με luspatercpt (εικονικό φάρμακο 9,2%) και στο 8,1% των ασθενών με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatercpt (εικονικό φάρμακο 2,8%). Βλ. παράγραφο 4.4.

Σε ασθενείς με ΜΔΣ, αναφέρθηκαν συμβάντα Βαθμού 3 για 5 ασθενείς (3,3%) που έλαβαν θεραπεία με luspatercpt και για 3 ασθενείς (3,9%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε λόγω υπέρτασης.

Σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία, αναφέρθηκαν συμβάντα Βαθμού 3 σε 4 ασθενείς (1,8%) που έλαβαν θεραπεία με luspatercpt (0,0% εικονικό φάρμακο). Κανένας ασθενής δεν διέκοψε λόγω υπέρτασης. Βλ. παράγραφο 4.4.

Υπερευαισθησία

Οι αντιδράσεις τύπου υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος των βλεφάρων, της υπερευαισθησίας στο φάρμακο, του πρηξίματος προσώπου, του περιτοναϊκού οιδήματος, του οιδήματος προσώπου, αγγειοοιδήματος, του πρηξίματος των χειλιών, του εξανθήματος λόγω φαρμάκου) αναφέρθηκαν στο 4,6% των ασθενών με ΜΔΣ (2,6% εικονικό φάρμακο) και στο 4,5% των ασθενών με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspaterccept (1,8% εικονικό φάρμακο). Σε κλινικές μελέτες, όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 1/2. Σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspaterccept, η υπερευαισθησία οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε 1 ασθενή (0,4%).

Αντιδράσεις στο σημείο ένεσης

Οι αντιδράσεις στο σημείο ένεσης (συμπεριλαμβανομένου ερυθήματος στο σημείο ένεσης, κνησμού στο σημείο ένεσης, οιδήματος στο σημείο ένεσης και εξανθήματος στο σημείο ένεσης) αναφέρθηκαν στο 3,9% των ατόμων με ΜΔΣ (εικονικό φάρμακο 0,0%) και στο 2,2% των ασθενών με β-θαλασσαιμία που έλαβαν luspaterccept (εικονικό φάρμακο 1,8%). Σε κλινικές μελέτες, όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 1 και κανένα δεν οδήγησε σε διακοπή.

Θρομβοεμβολικά συμβάντα

Τα θρομβοεμβολικά συμβάντα (συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, της θρόμβωσης πυλαίας φλέβας, του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και της πνευμονικής εμβολής) παρατηρήθηκαν στο 3,6% των ασθενών με β-θαλασσαιμία που έλαβαν luspaterccept (εικονικό φάρμακο 0,9%). Όλα τα συμβάντα αναφέρθηκαν σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και είχαν τουλάχιστον έναν άλλο παράγοντα κινδύνου. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στα ΤΕΕ ανάμεσα στα σκέλη του luspaterccept και του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με ΜΔΣ. Βλ. παράγραφο 4.4.

Ανοσογονικότητα

Σε κλινικές μελέτες σε ΜΔΣ, μια ανάλυση 260 ασθενών με ΜΔΣ οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με luspaterccept και οι οποίοι αξιολογήθηκαν για την παρουσία αντισωμάτων αντι-luspaterccept έδειξε ότι 23 (8,8%) ασθενείς με ΜΔΣ βρέθηκαν θετικοί για αναδύμενα κατά τη θεραπεία αντισώματα αντι-luspaterccept, συμπεριλαμβανομένων 9 (3,5%) ασθενών με ΜΔΣ που είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα κατά του luspaterccept.

Σε κλινικές μελέτες για τη β-θαλασσαιμία, μία ανάλυση 284 ασθενών με β-θαλασσαιμία οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με luspaterccept και οι οποίοι αξιολογήθηκαν για την παρουσία αντισωμάτων αντι-luspaterccept έδειξε ότι 4 (1,4%) ασθενείς με β-θαλασσαιμία βρέθηκαν θετικοί για αναδύμενα κατά τη θεραπεία αντισώματα αντι-luspaterccept, συμπεριλαμβανομένων 2 (0,7%) ασθενών με β-θαλασσαιμία που είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα κατά luspaterccept.

Η συγκέντρωση luspaterccept στον ορό έτεινε να μειωθεί παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ασθενείς με αντισώματα αντι-luspaterccept. Δεν υπήρξε συσχέτιση ανάμεσα στις αντιδράσεις τύπου υπερευαισθησίας ή τις αντιδράσεις στο σημείο ένεσης και την παρουσία αντισωμάτων αντι-luspaterccept.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία με το luspaterccept μπορεί να προκαλέσει αύξηση των τιμών της Hb πάνω από το επιθυμητό επίπεδο. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία με luspaterccept θα πρέπει να καθυστερήσει έως ότου η Hb να είναι ≤ 11 g/dL.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαναιμικά σκευάσματα, άλλα αντιαναιμικά σκευάσματα, κωδικός ATC: B03XA06.

Μηχανισμός δράσης

Το luspaterccept, ένας παράγοντας ωρίμανσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, είναι μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης που δεσμεύει επιλεγμένους συνδέτες υπερ-οικογένειας μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα-β (TGF-β). Με δέσμευση σε συγκεκριμένους ενδογενείς συνδέτες (π.χ. GDF-11, ακτιβίνη Β), το luspaterccept αναστέλλει τη σήμανση Smad2/3, με αποτέλεσμα την ερυθροειδή ωρίμανση μέσω της διαφοροποίησης των ερυθροειδών προδρόμων (νορμοβλαστών) τελικού σταδίου στον μυελό των οστών. Η σήμανση Smad2/3 είναι μη φυσιολογικά υψηλή σε μοντέλα νόσου που χαρακτηρίζονται από αναποτελεσματική ερυθροποίηση, δηλαδή ΜΔΣ και β-θαλασσαιμία, και στον μυελό των οστών των ασθενών με ΜΔΣ.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του luspaterccept αξιολογήθηκαν σε μία μελέτη Φάσης 3, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο MEDALIST (ACE-536-MDS-001) σε ενήλικες ασθενείς με αναιμία που χρειάζονται μεταγγίσεις RBC (≥ 2 μονάδες/8 εβδομάδες) λόγω ΜΔΣ πολύ-χαμηλού, χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου με βάση το Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Βαθμολόγησης (IPSS-R) οι οποίοι έχουν δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες ($\geq 15\%$). Οι ασθενείς χρειαζόταν είτε να έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με έναν παράγοντα διέγερσης της ερυθροποίησης (ESA) με ανεπαρκή ανταπόκριση, να μην είναι επιλέξιμοι για ESA (που έχει προσδιοριστεί ότι είναι απίθανο να ανταποκριθούν στη θεραπεία ESA με ερυθροποιητίνη ορού (EPO) > 200 U/L) ή να έχουν δυσανεξία στη θεραπεία ESA. Ασθενείς με διαγραφή 5q (del5q) ΜΔΣ αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Οι ασθενείς και στα δύο σκέλη υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 24 εβδομάδες, κατόπιν συνέχισαν τη θεραπεία εάν είχαν επιδείξει κλινικό όφελος και απουσία εξέλιξης της νόσου. Έγινε άρση τυφλοποίησης στη μελέτη για αναλύσεις, όταν όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον 48 εβδομάδες θεραπείας ή είχαν διακόψει τη θεραπεία.

Συνολικά 229 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λαμβάνουν υποδορίως luspaterccept 1,0 mg/kg (n=153) ή εικονικό φάρμακο (n=76) κάθε 3 εβδομάδες. Συνολικά 128 (83,7%) και 68 (89,5%) ασθενείς που λάμβαναν luspaterccept και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα ολοκλήρωσαν 24 εβδομάδες θεραπείας. Συνολικά 78 (51%) και 12 (15,8%) ασθενείς που λάμβαναν luspaterccept και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα ολοκλήρωσαν 48 εβδομάδες θεραπείας. Επιτρέπεται τιτλοποίηση δόσης έως 1,75 mg/kg. Η δόση θα μπορούσε να καθυστερήσει ή να μειωθεί ανάλογα με το επίπεδο της Hb. Όλοι οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι να λάβουν την καλύτερη υποστηρικτική αγωγή (BSC), η οποία περιελάμβανε μεταγγίσεις RBC, χηλικοποιητικούς παράγοντες σιδήρου, χρήση αντιβιοτικών, αντιικών και αντιμυκητιασικών θεραπειών και διατροφική υποστήριξη, ανάλογα με τις ανάγκες. Τα βασικά χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου σε ασθενείς με ΜΔΣ στη μελέτη ACE-536-MDS-001 παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά αναφοράς σε ασθενείς με ΜΔΣ με <5% βλάστες μυελού στη μελέτη ACE-536-MDS-001

	Luspatercept (N=153)	Εικονικό φάρμακο (N=76)
Δημογραφικά στοιχεία		
Ηλικία^α (έτη) Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
Ηλικιακές κατηγορίες, n (%)		
<64 ετών	29 (19,0)	16 (21,1)
65-74 ετών	72 (47,1)	29 (38,2)
≥75	52 (34,0)	31 (40,8)
Φύλο, n (%)		
Ανδρας	94 (61,4)	50 (65,8)
Γυναίκα	59 (38,6)	26 (34,2)
Φυλή, n (%)		
Μαύρη	1 (0,7)	0 (0,0)
Λευκή	107 (69,9)	51 (67,1)
Δεν συλλέγονται ούτε αναφέρονται	44 (28,8)	24 (31,6)
Άλλα	1 (0,7)	1 (1,3)
Χαρακτηριστικά της νόσου		
Κατηγορίες EPO σε ορό (U/L)^β, n (%)		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
200 έως 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Λείπει	1 (0,7)	0
Φερριτίνη ορού (μg/L) Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	1089,2 (64, 5968)	1122,1 (165, 5849)
Κατηγορία κινδύνου κατάταξης IPSS-R, n (%)		
Πολύ χαμηλή	18 (11,8)	6 (7,9)
Χαμηλή	109 (71,2)	57 (75,0)
Ενδιάμεση	25 (16,3)	13 (17,1)
Άλλα	1 (0,7)	0
Επιβάρυνση μετάγγισης RBC αναφοράς/ 8 εβδομάδες^γ, n (%)		
≥ 6 μονάδες	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 και < 8 μονάδες	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 και < 12 μονάδες	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 μονάδες	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 μονάδες	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 και < 6 μονάδες	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 μονάδες	46 (30,1)	20 (26,3)
Αιμοσφαιρίνη^δ (g/dL) Μέση (ελάχ., μέγ.)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
SF3B1, n (%)		
Μεταλλαγμένο	149 (92,2)	65 (85,5)
Μη μεταλλαγμένο	12 (7,8)	10 (13,2)
Λείπει	0	1 (1,3)

EPO=ερυθροποιητίνη. IPSS-R=Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Βαθμολόγησης-Αναθεωρημένο

^α Ο χρόνος από την αρχική διάγνωση ΜΔΣ ορίστηκε ως ο αριθμός των ετών από την ημερομηνία της αρχικής διάγνωσης έως την ημερομηνία της συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης.

^β Η EPO αναφοράς ορίστηκε ως η υψηλότερη τιμή της EPO μέσα σε 35 ημέρες από την πρώτη δόση του φαρμάκου μελέτης.

^γ Συλλέχθηκε κατά τις 16 εβδομάδες πριν από την τυχαιοποίηση.

^δ Ως αιμοσφαιρίνη αναφοράς ορίστηκε η τελευταία τιμή που μετρήθηκε κατά ή πριν από την ημερομηνία της πρώτης δόσης του υπό έρευνα προϊόντος (ΥΕΠ). Μετά την εφαρμογή του κανόνα 14/3 ημερών, η Hb αναφοράς ορίστηκε ως η χαμηλότερη τιμή της Hb που παρουσιάστηκε εντός 35 ημερών κατά ή πριν από την πρώτη δόση του ΥΕΠ.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται παρακάτω.

Πίνακας 5. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με ΜΑΣ στη μελέτη ACE-536-MDS-001

Τελικό σημείο	Luspatercept (N=153)	Εικονικό φάρμακο (N=76)
Πρωτεύον τελικό σημείο		
• RBC-TI ≥ 8 εβδομάδες (Εβδομάδα 1-24) Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Κοινή διαφορά κινδύνου στο ποσοστό ανταπόκρισης (ΔΕ 95%)	24,56 (14,48, 34,64)	
Λόγος πιθανοτήτων (ΔΕ 95%) ^α	5,065 (2,278, 11,259)	
τιμή p ^α	< 0,0001	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία		
• RBC-TI ≥ 12 εβδομάδες (Εβδομάδες 1-24) Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Κοινή διαφορά κινδύνου στο ποσοστό ανταπόκρισης (ΔΕ 95%)	20,00 (10,92, 29,08)	
Λόγος πιθανοτήτων (ΔΕ 95%) ^α	5,071 (2,002, 12,844)	
τιμή p ^α	0,0002	
• RBC-TI ≥ 12 εβδομάδες (Εβδομάδες 1-48) Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %) ^β	51 (33,3)	9 (11,8)
• Κοινή διαφορά κινδύνου στο ποσοστό ανταπόκρισης (ΔΕ 95%)	21,37 (11,23, 31,51)	
Λόγος πιθανοτήτων (ΔΕ 95%) ^α	4,045 (1,827, 8,956)	
τιμή p ^α	0,0003	
Συχνότητα συμβάντος μετάγγισης^γ		
• Εβδομάδες 1-24 Ενδιάμεσος ρυθμός μετάγγισης (ΔΕ 95%)	6,26 (5,56, 7,05)	9,20 (7,98, 10,60)
Σχετικός κίνδυνος έναντι εικονικού φαρμάκου	0,68 (0,58, 0,80)	
• Εβδομάδες 25-48 Ενδιάμεσος ρυθμός μετάγγισης (ΔΕ 95%)	6,27 (5,47, 7,19)	8,72 (7,40, 10,28)
Σχετικός κίνδυνος έναντι εικονικού φαρμάκου	0,72 (0,60, 0,86)	
RBC Μονάδες μετάγγισης^γ		
• Εβδομάδες 1-24 Επιβάρυνση μετάγγισης αναφοράς <6 μονάδες/8 εβδομάδες Διάμεση LS (SE) ΔΕ 95% για διάμεση LS	7,2 (0,58) 6,0, 8,3	12,8 (0,82) 11,1, 14,4
Μέση διαφορά LS (SE) (luspatercept έναντι εικονικού φαρμάκου) ΔΕ 95% για μέση διαφορά LS	-5,6 (1,01) -7,6, -3,6	
Επιβάρυνση μετάγγισης αναφοράς ≥6 μονάδες/8 εβδομάδες Διάμεση LS (SE) ΔΕ 95% για διάμεση LS	18,9(0,93) 17,1, 20,8	23,7(1,32) 21,1, 26,4
Μέση διαφορά LS (SE) (luspatercept έναντι εικονικού φαρμάκου) ΔΕ 95% για μέση διαφορά LS	-4,8 (1,62) -8,0, -1,6	

Τελικό σημείο	Luspatercept (N=153)	Εικονικό φάρμακο (N=76)
• Εβδομάδες 25-48 Επιβάρυνση μετάγγισης αναφοράς <6 μονάδες/8 εβδομάδες Διάμεση LS (SE) ΔΕ 95% για διάμεση LS	7,5 (0,57) 6,3, 8,6	11,8 (0,82) 10,1, 13,4
Μέση διαφορά LS (SE) (luspatercept έναντι εικονικού φαρμάκου) ΔΕ 95% για μέση διαφορά LS	-4,3 (1,00) -6,3, -2,3	
Επιβάρυνση μετάγγισης αναφοράς ≥6 μονάδες/8 εβδομάδες Διάμεση LS (SE) ΔΕ 95% για διάμεση LS	19,6 (1,13) 17,4, 21,9	22,9 (1,60) 19,7, 26,0
Μέση διαφορά LS (SE) (luspatercept έναντι εικονικού φαρμάκου) ΔΕ 95% για μέση διαφορά LS	-3,3(1,96) -7,1, 0,6	

RBC-ΤΙ: Ανεξαρτησία από μεταγγίσεις RBC, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης

^a Εξέταση Cochran-Mantel-Haenszel που διαστρωματώνεται βάσει της μέσης επιβάρυνσης μετάγγισης αναφοράς (≥ 6 μονάδες έναντι < 6 μονάδων ανά 8 εβδομάδες) και βαθμολογία IPSS-R αναφοράς (πολύ χαμηλή ή χαμηλή έναντι ενδιάμεσης).

^β Μετά από την επίσκεψη αξιολόγησης της νόσου την Εβδομάδα 25, οι ασθενείς που δεν αποκόμιζαν πλέον όφελος, διέκοψαν την αγωγή, ορισμένοι ασθενείς με εικονικό φάρμακο συνεισέφεραν δεδομένα προς αξιολόγηση σε επόμενο χρονικό σημείο σε σύγκριση με το luspatercept (n=12 έναντι n=78, αντίστοιχα).

^γ Εκ των υστέρων ανάλυση χρησιμοποιώντας καταλογισμό αναφοράς.

Ένα θεραπευτικό αποτέλεσμα υπέρ του luspatercept έναντι του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε στις περισσότερες υποομάδες που αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας ανεξαρτησία από μετάγγιση ≥ 12 εβδομάδες (κατά την εβδομάδα 1 έως την εβδομάδα 24), περιλαμβανομένων ασθενών με υψηλό επίπεδο αναφοράς ενδογενούς EPO (200-500 U/L) (23,3% έναντι 0%, ερευνητική ανάλυση).

Διατίθενται μόνο περιορισμένα δεδομένα για την ομάδα με επιβάρυνση μετάγγισης ≥ 8 μονάδες/8 εβδομάδες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με επιβάρυνση μετάγγισης > 12 μονάδων/8 εβδομάδες.

Πίνακας 6. Ερευνητικά αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ΜΔΣ στη μελέτη ACE-536-MDS-001

Τελικό σημείο	Luspatercept (N=153)	Εικονικό φάρμακο (N=76)
mHI-E^a		
• Εβδομάδες 1-24 Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %) (ΔΕ 95%)	81 (52,9) (44,72, 61,05)	9 (11,8) (5,56, 21,29)
Μείωση μεταγίσεων RBC 4 μονάδων/8 εβδομάδες, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Μέση αύξηση αιμοσφαιρίνης $\geq 1,5$ g/dL για 8 εβδομάδες, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• Εβδομάδες 1-48 Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %) (ΔΕ 95%)	90 (58,8) (50,59, 66,71)	13 (17,1) (9,43, 27,47)
Μείωση μεταγίσεων RBC 4 μονάδων/8 εβδομάδες, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Μέση αύξηση αιμοσφαιρίνης $\geq 1,5$ g/dL για 8 εβδομάδες, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
Μέση μεταβολή από την τιμή αναφοράς της μέσης φερριτίνης ορού με καταλογισμό από την τιμή αναφοράς (πληθυσμός ITT)		
Μέση μεταβολή από την τιμή αναφοράς της μέσης φερριτίνης ορού υπολογιζόμενης ως μέσου όρου από την Εβδομάδα 9 έως την Εβδομάδα 24 ($\mu\text{g/L}$) ^b Διάμεση LS (SE)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
ΔΕ 95% για διάμεση LS	-82,9, 102,7	71,2, 308,8
Σύγκριση θεραπείας (Luspatercept έναντι εικονικού φαρμάκου)^γ		
Μέση διαφορά LS (SE)	-180,1 (65,81)	
ΔΕ 95% για μέση διαφορά LS	-309,8, -50,4	

^a mHI-E = τροποποιημένη αιματολογική βελτίωση - ερυθροειδής. Το ποσοστό των ασθενών που πληρούν τα κριτήρια HI-E σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (IWG) του 2006 διατηρήθηκε για μια περίοδο 56 διαδοχικών ημερών κατά τη διάρκεια της ενδεδειγμένης περιόδου θεραπείας. Για τους ασθενείς με επιβάρυνση μετάγγισης RBC αναφοράς ≥ 4 μονάδων/8 εβδομάδες, το mHI-E ορίστηκε ως μείωση στη μετάγγιση RBC τουλάχιστον 4 μονάδων/8 εβδομάδες. Για τους ασθενείς με επιβάρυνση μετάγγισης RBC αναφοράς < 4 μονάδων/8 εβδομάδες, το mHI-E ορίστηκε ως μέση αύξηση της Hb $\geq 1,5$ g/dL για 8 εβδομάδες απουσία των μεταγίσεων RBC.

^b Εάν κάποιος ασθενής δεν διαθέτει τιμή φερριτίνης ορού εντός του προκαθορισμένου διαστήματος μετά την αρχική αξιολόγηση, η φερριτίνη ορού υπολογίζεται από την τιμή αναφοράς.

^γ Χρησιμοποιήθηκε ανάλυση συνδιακύμανσης για τη σύγκριση της θεραπευτικής διαφοράς μεταξύ των ομάδων (συμπεριλαμβανομένης της ονομαστικής τιμής p), χρησιμοποιώντας τη μεταβολή της φερριτίνης ορού ως την εξαρτώμενη μεταβλητή, τη θεραπευτική ομάδα (2 επίπεδα) ως παράγοντα και την τιμή αναφοράς φερριτίνης ορού ως συμμεταβλητή, με διαστρωμάτωση ανά μέση απαίτηση αναφοράς μετάγγισης RBC (≥ 6 μονάδες έναντι < 6 μονάδων RBC ανά 8 εβδομάδες) και IPSS-R αναφοράς (πολύ χαμηλού ή χαμηλού έναντι ενδιάμεσου κινδύνου).

Η διάμεση διάρκεια της μεγαλύτερης περιόδου που είναι ανεξάρτητη από μετάγγιση με RBC (RBC-TI) μεταξύ των ατόμων που ανταποκρίθηκαν στο σκέλος θεραπείας με luspatercept, ήταν 30,6 εβδομάδες.

Το 62,1% (36/58) των ατόμων που αποκρίθηκαν στο luspatercept οι οποίοι πέτυχαν RBC-TI ≥ 8 εβδομάδες από την Εβδομάδα 1-24 είχαν 2 ή περισσότερα επεισόδια RBC-TI τη στιγμή της ανάλυσης.

β-θαλασσαιμία

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του luspaterecept αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3 BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) σε ενήλικες ασθενείς με αναιμία σχετιζόμενη με β-θαλασσαιμία που χρειάζονται μεταγγίσεις RBC (6-20 μονάδες RBC/24 εβδομάδες) χωρίς περίοδο ελεύθερη μεταγγίσεων > 35 ημερών κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Οι ασθενείς και στο σκέλος του luspaterecept και στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 48 και έως 96 εβδομάδες. Μετά την άρση τυφλοποίησης, οι ασθενείς με εικονικό φάρμακο μπόρεσαν να περάσουν στο luspaterecept.

Συνολικά 336 ενήλικες ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λαμβάνουν υποδορίως luspaterecept 1,0 mg/kg (n=224) ή εικονικό φάρμακο (n=112) κάθε 3 εβδομάδες. Επιτρέπεται τιτλοποίηση δόσης έως 1,25 mg/kg. Η δόση μπορούσε να καθυστερήσει ή να μειωθεί ανάλογα με το επίπεδο της Hb. Όλοι οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι να λάβουν BSC, η οποία περιελάμβανε μεταγγίσεις RBC, χηλικοποιητικούς παράγοντες σιδήρου, χρήση αντιβιοτικών, αντι-ιικών και αντιμυκητιασικών θεραπειών και διατροφική υποστήριξη, ανάλογα με τις ανάγκες. Η μελέτη απέκλεισε ασθενείς με αιμοσφαιρίνη S/β-θαλασσαιμία ή άλφα (α)-θαλασσαιμία ή που έπασχαν από βλάβη μείζονος οργάνου (ηπατική νόσο, καρδιακή νόσο, πνευμονοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια). Ασθενείς με πρόσφατη DVT ή εγκεφαλικό επεισόδιο ή πρόσφατη χρήση αγωγής με ESA, ανοσοκατασταλτικά ή υδροξυουρία αποκλείστηκαν επίσης. Τα βασικά χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία στη μελέτη ACE-536-B-THAL-001 παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Χαρακτηριστικά αναφοράς σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία στη μελέτη ACE-536-B-THAL-001

	Luspaterecept (N=224)	Εικονικό φάρμακο (N=112)
Δημογραφικά στοιχεία		
Ηλικία (έτη) Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	30,0 (18, 66)	30,0 (18, 59)
Ηλικιακές κατηγορίες, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 έως ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Φύλο, n (%)		
Ανδρας	92 (41,1)	49 (43,8)
Γυναίκα	132 (58,9)	63 (56,3)
Φυλή, n (%)		
Ασιατική	81 (36,2)	36 (32,1)
Μαύρη	1 (0,4)	0
Λευκή	122 (54,5)	60 (53,6)
Δεν συλλέγονται ούτε αναφέρονται	5 (2,2)	5 (4,5)
Άλλα	15 (6,7)	11 (9,8)

	Luspatercept (N=224)	Εικονικό φάρμακο (N=112)
Χαρακτηριστικά της νόσου		
Κατώφλι Hb προ μετάγγισης^α, περίοδος προσαρμογής 12 εβδομάδων (g/dL) Διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη)	9,30 (4,6, 11,4)	9,16 (6,2, 11,5)
Επιβάρυνση μετάγγισης αναφοράς 12 εβδομάδες Διάμεση (ελάχ., μέγ.) (μονάδες/12 εβδομάδες) (Εβδομάδα -12 έως Ημέρα 1)	6,12 (3,0, 14,0)	6,27 (3,0, 12,0)
Ομαδοποίηση γονιδιακής μετάλλαξης β-θαλασσαιμίας, n (%)		
β0/β0	68 (30,4)	35 (31,3)
Μη β0/β0	155 (69,2)	77 (68,8)
Λείπει ^β	1 (0,4)	0

^α Ως κατώφλι 12 εβδομάδων προ μετάγγισης ορίστηκε η διάμεση όλων των τεκμηριωμένων τιμών Hb προ μεταγγίσεων για έναν ασθενή κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων πριν από την Ημέρα 1 του Κύκλου 1.

^β Η κατηγορία «Λείπει» περιλαμβάνει ασθενείς στον πληθυσμό που δεν είχαν αποτέλεσμα για την παράμετρο που παρατίθεται.

Έγινε άρση τυφλοποίησης στη μελέτη για αναλύσεις, όταν όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον 48 εβδομάδες θεραπείας ή είχαν διακόψει τη θεραπεία.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται παρακάτω.

Πίνακας 8. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία στη μελέτη ACE-536-B-THAL-001

Τελικό σημείο	Luspatercept (N=224)	Εικονικό φάρμακο (N=112)
≥ 33% μείωση από την τιμή αναφοράς στην επιβάρυνση μετάγγισης RBC με μείωση τουλάχιστον 2 μονάδων για 12 διαδοχικές εβδομάδες σε σύγκριση με το διάστημα των 12 εβδομάδων πριν τη θεραπεία		
Πρωτεύον τελικό σημείο – Εβδομάδες 13-24	48 (21,4)	5 (4,5)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) ^α	17,0 (10,4, 23,6)	
Τιμή p ^β	< 0,0001	
Εβδομάδες 37-48	44 (19,6)	4 (3,6)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) ^α	16,1 (9,8, 22,3)	
Τιμή p ^β	< 0,0001	
≥ 50% μείωση από την τιμή αναφοράς στην επιβάρυνση μετάγγισης RBC με μείωση τουλάχιστον 2 μονάδων για 12 διαδοχικές εβδομάδες σε σύγκριση με το διάστημα των 12 εβδομάδων πριν τη θεραπεία		
Εβδομάδες 13-24	17 (7,6)	2 (1,8)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) ^α	5,8 (1,6, 10,1)	
Τιμή p ^β	0,0303	
Εβδομάδες 37-48	23 (10,3)	1 (0,9)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) ^α	9,4 (5,0, 13,7)	
Τιμή p ^β	0,0017	

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης.

^α Η διαφορά στις αναλογίες (Luspatercept + BSC – εικονικό φάρμακο + BSC) και 95% ΔΕ εκτιμάται από την ανεξάρτητη ακρίβεια του στατιστικού τεστ.

^β Τιμή p από την εξέταση Cochran Mantel-Haenszel που διαστρωματώνεται ανά γεωγραφική περιοχή.

Πίνακας 9. Ερευνητικά αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία στη μελέτη ACE-536-B-THAL-001

Τελικό σημείο	Luspatercept (N=224)	Εικονικό φάρμακο (N=112)
≥ 33% μείωση από την τιμή αναφοράς της επιβάρυνσης μετάγγισης RBC με μείωση τουλάχιστον 2 μονάδων για 12 διαδοχικές εβδομάδες, συγκριτικά με το διάστημα 12 εβδομάδων πριν από τη θεραπεία		
Οποιοσδήποτε διαδοχικές 12 εβδομάδες*	158 (70,5)	33 (29,5)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) ^α	41,1 (30,7, 51,4)	
Οποιοσδήποτε διαδοχικές 24 εβδομάδες*	92 (41,1)	3 (2,7)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) ^α	38,4 (31,3, 45,5)	
≥ 50% μείωση από την τιμή αναφοράς της επιβάρυνσης μετάγγισης RBC με μείωση τουλάχιστον 2 μονάδων για 12 διαδοχικές εβδομάδες, συγκριτικά με το διάστημα 12 εβδομάδων πριν από τη θεραπεία		
Οποιοσδήποτε διαδοχικές 12 εβδομάδες*	90 (40,2)	7 (6,3)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) ^α	33,9 (26,1, 41,8)	
Οποιοσδήποτε διαδοχικές 24 εβδομάδες*	37 (16,5)	1 (0,9)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) ^α	15,6 (10,5, 20,8)	
Μέση μεταβολή ελάχιστων τετραγώνων (LS) από την τιμή αναφοράς στην επιβάρυνση μετάγγισης (μονάδες RBC/48 εβδομάδες)		
Εβδομάδες 1 έως Εβδομάδα 48		
Διάμεση LS	-4,67	+1.16
Μέση διαφορά LS (luspatercept-εικονικό φάρμακο) (95% ΔΕ) ^β	-5,83 (-7,01, -4,6)	
Εβδομάδες 49 έως Εβδομάδα 96		
Διάμεση LS	-5,66	+2.19
Μέση διαφορά LS (luspatercept-εικονικό φάρμακο) (95% ΔΕ) ^β	-7,84 (-14,44, -1,25)	

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης.

^α Η διαφορά στις αναλογίες (luspatercept + BSC – εικονικό φάρμακο + BSC) και 95% ΔΕ εκτιμάται από την ανεξάρτητη ακρίβεια του στατιστικού τεστ.

^β Οι εκτιμήσεις βασίζονται στο μοντέλο ANCOVA με τις γεωγραφικές περιοχές και την επιβάρυνση μετάγγισης αναφοράς ως συμμεταβλητές

Μείωση των μέσων επιπέδων φερριτίνης στον ορό παρατηρήθηκε από την τιμή αναφοράς στο σκέλος του luspatercept σε σύγκριση με την αύξηση στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 48 (-233,51 μg/L έναντι +114,28 μg/L που οδήγησε σε διαφορά στη μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων της θεραπείας κατά -347,8 μg/L (95% ΔΕ: -516,95, -178,65).

Το 80,4% (127/158) των ατόμων που ανταποκρίθηκαν στο luspatercept και πέτυχαν τουλάχιστον 33% μείωση της επιβάρυνσης μεταγγίσεων κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε διαστήματος 12 διαδοχικών εβδομάδων πέτυχαν 2 ή περισσότερα επεισόδια ανταπόκρισης τη στιγμή της ανάλυσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Reblozyl σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

β-θαλασσαιμία

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Reblozyl σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού ηλικίας άνω των 6 μηνών με β-θαλασσαιμία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς, το luspaterecept απορροφάται βραδέως μετά την υποδόρια χορήγηση, με το C_{max} σε ορό που παρατηρείται συχνά, περίπου 7 ημέρες μετά τη δόση σε όλα τα επίπεδα δόσης. Η ανάλυση φαρμακοκινητικής (ΦΚ) του πληθυσμού υποδηλώνει ότι η απορρόφηση του luspaterecept στην κυκλοφορία είναι γραμμική στο εύρος των δόσεων που μελετώνται και η απορρόφηση δεν επηρεάζεται σημαντικά από την θέση της υποδόριας ένεσης (άνω βραχίονας, μηρός ή κοιλιακή χώρα). Η διατομική μεταβλητότητα της AUC ήταν περίπου 38% σε ασθενείς με ΜΔΣ και 36% σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία.

Κατανομή

Στις συνιστώμενες δόσεις, ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής ήταν 9,68 L για ασθενείς με ΜΔΣ και 7,08 L για ασθενείς με β-θαλασσαιμία. Ο μικρός όγκος κατανομής υποδεικνύει ότι το luspaterecept περιορίζεται κυρίως σε εξωκυτταρικά υγρά, που συνάδουν με τη μεγάλη μοριακή μάζα του.

Βιομετασχηματισμός

Το luspaterecept αναμένεται να καταβολιστεί σε αμινοξέα με γενική διαδικασία αποικοδόμησης πρωτεϊνών.

Αποβολή

Το luspaterecept δεν αναμένεται να εκκρίνεται στα ούρα λόγω της μεγάλης μοριακής της μάζας που είναι πάνω από το όριο αποκλεισμού μεγέθους σπειραματικής διήθησης. Στις συνιστώμενες δόσεις, η μέση φαινομενική ολική κάθαρση ήταν 0,516 L/ημέρα για ασθενείς με ΜΔΣ και 0,437 L/ημέρα για β-θαλασσαιμία. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στον ορό ήταν περίπου 13 ημέρες για τους ασθενείς με ΜΔΣ και 11 ημέρες για ασθενείς με β-θαλασσαιμία.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η αύξηση της C_{max} του luspaterecept και της AUC στον ορό είναι περίπου ανάλογη με τις αυξήσεις της δόσης από 0,125 σε 1,75 mg/kg. Η κάθαρση του luspaterecept ήταν ανεξάρτητη από τη δόση ή τον χρόνο.

Όταν χορηγείται κάθε τρεις εβδομάδες, η συγκέντρωση του luspaterecept στον ορό φθάνει στη σταθερή κατάσταση μετά από 3 δόσεις, με αναλογία συσσώρευσης περίπου 1,5.

Ανταπόκριση αιμοσφαιρίνης

Σε ασθενείς που έλαβαν < 4 μονάδες μετάγγισης RBC εντός 8 εβδομάδων πριν από τη μελέτη, η Hb αυξήθηκε εντός 7 ημερών από την έναρξη της θεραπείας και η αύξηση συσχετίστηκε με τον χρόνο μέχρι να επιτευχθεί η C_{max} του luspaterecept. Η μεγαλύτερη μέση αύξηση της Hb παρατηρήθηκε μετά την πρώτη δόση, ενώ παρατηρήθηκαν επιπλέον μικρότερες αυξήσεις μετά από επακόλουθες δόσεις. Τα επίπεδα της Hb επανήλθαν στην τιμή έναρξης περίπου 6 έως 8 εβδομάδες από την τελευταία δόση (0,6 έως 1,75 mg/kg). Η αύξηση της έκθεσης του luspaterecept (AUC) στον ορό συσχετίστηκε με μεγαλύτερη αύξηση Hb σε ασθενείς με ΜΔΣ ή β-θαλασσαιμία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η ΦΚ ανάλυση του πληθυσμού για το luspaterecept περιελάμβανε ασθενείς ηλικιακού εύρους από 18 έως 95 ετών, με μέση ηλικία τα 72 έτη για τους ασθενείς με ΜΔΣ και τα 32 έτη για ασθενείς με β-θαλασσαιμία. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική διαφορά στην AUC ή την κάθαρση μεταξύ των

ηλικιακών ομάδων (< 65, 65-74 και ≥ 75 ετών για τους ασθενείς με ΜΔΣ, 18-23, 24-31, 32-41 και 42-66 έτη για ασθενείς με β-θαλασσαιμία).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ΦΚ ανάλυση του πληθυσμού για το luspaterecept περιελάμβανε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (BIL, ALT και AST ≤ ULN, N = 207), ήπια ηπατική δυσλειτουργία (BIL > 1 – 1,5 x ULN και ALT ή AST > ULN, N = 160), μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (BIL > 1,5 – 3 x ULN, οποιαδήποτε ALT ή AST, N = 138), ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (BIL > 3 x ULN, οποιαδήποτε ALT ή AST, N = 40) όπως ορίζεται από τα κριτήρια περί ηπατικής δυσλειτουργίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις των κατηγοριών ηπατικής λειτουργίας, αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALT ή AST, μέχρι 3 x ULN) και αυξημένα συνολικά BIL (4 – 246 μmol/L) στην κάθαρση του luspaterecept. Δεν διαπιστώθηκε κλινικά σημαντική διαφορά στη μέση C_{max} σταθερής κατάστασης και στην AUC σε ομάδες ηπατικής λειτουργίας. Τα ΦΚ δεδομένα είναι ανεπαρκή για ασθενείς με ηπατικά ένζυμα (ALT ή AST) ≥ 3 x ULN.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ΦΚ ανάλυση του πληθυσμού για το luspaterecept περιελάμβανε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m², N = 315), ήπια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 60 έως 89 mL/min/1,73 m², N = 171) ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30 έως 59 mL/min/1,73 m², N = 59). Δεν διαπιστώθηκε κλινικά σημαντική διαφορά στη μέση C_{max} σταθερής κατάστασης και στην AUC, σε ομάδες νεφρικής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ΦΚ δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

Άλλοι εγγενείς παράγοντες

Τα ακόλουθα χαρακτηριστικά πληθυσμού δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στην AUC του luspaterecept ή στην κάθαρση: φύλο και φυλή (Ασιατική έναντι Λευκής).

Τα ακόλουθα χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην κάθαρση του luspaterecept: επίπεδο ερυθροποιητίνης στον ορό, επιβάρυνση μετάγγισης RBC, δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες ΜΔΣ, προσδιορισμός γονότυπου β-θαλασσαιμίας (β0/β0 έναντι μη-β0/β0) και σπληνεκτομή.

Ο όγκος κατανομής και κάθαρσης του luspaterecept αυξήθηκε με την αύξηση του σωματικού βάρους, υποστηρίζοντας το δοσολογικό σχήμα με βάση το σωματικό βάρος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα μονής και επαναλαμβανόμενης δόσης

Μετά από επανειλημμένη χορήγηση του luspaterecept σε επιμύες, οι τοξικότητες περιελάμβαναν: μεμβρανοπολλαπλασιαστική σπειραματονεφρίτιδα, συμφόρηση, νέκρωση ή/και ενανθράκωση των επινεφριδίων, ηπατοκυτταρική διαδικασία σχηματισμού κενοτοπίων και νέκρωση, ενανθράκωση του αδενικού στομάχου και μειωμένα βάρη καρδιάς και πνευμόνων χωρίς σχετικά ιστολογικά ευρήματα. Σε αρκετές μελέτες σε επιμύες και κουνέλια σημειώθηκε κλινική παρατήρηση πρησμένων οπίσθιων άκρων/ποδιών (συμπεριλαμβανομένων των μελετών νεανικής και αναπαραγωγικής τοξικότητας). Σε έναν νεαρό επιμύ, αυτό συσχετίστηκε ιστοπαθολογικά με σχηματισμό νέου οστού, ίνωση και φλεγμονή. Η μεμβρανοπολλαπλασιαστική σπειραματονεφρίτιδα παρατηρήθηκε και σε πιθήκους. Πρόσθετες τοξικότητες σε πιθήκους περιελάμβαναν: αγγειακό εκφυλισμό και φλεγμονώδεις διηθήσεις στο χοριοειδές πλέγμα.

Στη μελέτη τοξικότητας 6 μηνών, τη μελέτη μεγαλύτερης διάρκειας σε πιθήκους, το επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) ήταν 0,3 mg/kg (0,3 φορές περισσότερο από την κλινική έκθεση στα 1,75 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες). Δεν εντοπίστηκε NOAEL σε επιμύες και το χαμηλότερο επίπεδο στο οποίο παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες (LOAEL) στην 3-μηνιαία μελέτη επιμυών ήταν 1 mg/kg (0,9 φορές περισσότερο από την κλινική έκθεση στα 1,75 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες).

Καρκινογένεση και μεταλλαξιγένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες ούτε καρκινογένεσης ούτε μεταλλαξιγένεσης με το luspaterecept.

Αιματολογικές κακοήθειες παρατηρήθηκαν σε 3 από τους 44 επίμυες που εξετάστηκαν στην ομάδα υψηλότερης δόσης (10 mg/kg) στην οριστική μελέτη νεανικής τοξικότητας. Η εμφάνιση αυτών των όγκων σε νεαρά ζώα είναι ασυνήθιστη και δεν μπορεί να αποκλειστεί η σχέση τους με τη θεραπεία με luspaterecept. Στη δόση των 10 mg/kg, στην οποία παρατηρήθηκαν όγκοι, η έκθεση αποτελεί πολλαπλάσιο της έκθεσης περίπου 4 φορές επί της εκτιμώμενης έκθεσης σε κλινική δόση 1,75 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες.

Δεν παρατηρήθηκαν άλλες πολλαπλασιαστικές ή προ-νεοπλασματικές αλλοιώσεις που να αποδίδονται στο luspaterecept σε οποιοδήποτε είδος, σε άλλες μη κλινικές μελέτες ασφάλειας που διεξήχθησαν με το luspaterecept, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης 6 μηνών σε πιθήκους.

Γονιμότητα

Σε μία μελέτη γονιμότητας σε επιμύες, η χορήγηση luspaterecept σε θηλυκά, σε δόσεις υψηλότερες από την τρέχουσα συνιστώμενη υψηλότερη ανθρώπινη δόση, μείωσε τον μέσο αριθμό των ωχρών σωματίων, των εμφυτευμάτων και των βιώσιμων εμβρύων. Δεν παρατηρήθηκαν τέτοια αποτελέσματα όταν η έκθεση σε ζώα ήταν 1,5 φορές μεγαλύτερη από την κλινική έκθεση. Οι επιδράσεις στη γονιμότητα σε θηλυκούς επιμύες ήταν αναστρέψιμες μετά από μια περίοδο αποδρομής 14 εβδομάδων.

Η χορήγηση του luspaterecept σε αρσενικούς επιμύες, σε δόσεις υψηλότερες από την τρέχουσα συνιστώμενη υψηλότερη ανθρώπινη δόση δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στα αρσενικά αναπαραγωγικά όργανα ή στην ικανότητά τους να ζευγαρώνουν και να παράγουν βιώσιμα έμβρυα. Η υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε σε αρσενικούς επιμύες απέδωσε έκθεση περίπου 7 φορές την κλινική έκθεση.

Εμβρυϊκή ανάπτυξη (EFD)

Διεξήχθησαν τοξικολογικές μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης (μελέτες εύρεσης εύρους και οριστικές μελέτες) σε εγκύους επιμύες και κουνέλια. Στις οριστικές μελέτες χορηγήθηκαν δόσεις έως 30 mg/kg ή 40 mg/kg κάθε εβδομάδα, δύο φορές κατά τη διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης. Το luspaterecept ήταν ένας επιλεκτικός παράγοντας αναπτυξιακής τοξικότητας (το φράγμα δεν επηρεάστηκε, το έμβryo επηρεάστηκε) στον επιμύ και ένας παράγοντας αναπτυξιακής τοξικότητας της μητέρας και του εμβρύου (επηρεάστηκε και η μητέρα και το έμβryo) στο κουνέλι. Παρατηρήθηκαν εμβρυϊκές επιδράσεις και στα δύο είδη και συμπεριλάμβαναν μειώσεις στον αριθμό των ζώντων εμβρύων και στα σωματικά βάρη του εμβρύου, αυξήσεις στις απορροφήσεις, στις απώλειες μετά την εμφύτευση και στις σκελετικές μεταβολές και στα έμβρυα των κουνελιών, παραμορφώσεις στα πλευρά και τους σπονδύλους. Και στα δύο είδη, οι επιδράσεις του luspaterecept παρατηρήθηκαν στις μελέτες EFD στη χαμηλότερη δόση που δοκιμάστηκε, στα 5 mg/kg, που αντιστοιχεί σε εκτιμώμενη έκθεση σε επιμύες και κουνέλια περίπου 2,7 και 5,5 φορές μεγαλύτερη, αντίστοιχα, από την εκτιμώμενη κλινική έκθεση.

Προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη

Σε μελέτη προ- και μετα-γεννητικής ανάπτυξης, με επίπεδα δόσης 3, 10 ή 30 mg/kg χορηγούμενα μία φορά κάθε 2 εβδομάδες από την ημέρα της κύησης (GD) 6 έως τη μεταγεννητική ημέρα (PND) 20, τα ανεπιθύμητα ευρήματα σε όλες τις δόσεις αποτελούνταν από χαμηλότερα από F₁ σωματικά βάρη των νεογνών και στα δύο φύλα κατά τη γέννηση, καθ' όλη τη διάρκεια της γαλουχίας και μετά τον απογαλακτισμό (PND 28), τα κατώτερα σωματικά βάρη κατά την πρώιμη περίοδο προ του ζευγαρώματος (Εβδομάδα 1 και 2) στα θηλυκά F₁ (ανεπιθύμητα μόνο στα 30 mg/kg/δόση) και τα κατώτερα σωματικά βάρη στα αρσενικά F₁ κατά τη διάρκεια των περιόδων πριν από το ζευγάρωμα, της σύζευξης και μετά το ζευγάρωμα, και μικροσκοπικά νεφρολογικά ευρήματα στα νεογνά F₁. Επιπλέον, τα μη ανεπιθύμητα ευρήματα περιελάμβαναν καθυστερημένη σεξουαλική ωρίμανση του αρσενικού στα 10 και 30 mg/kg/δόση. Η καθυστέρηση στην ανάπτυξη και τα ανεπιθύμητα νεφρολογικά ευρήματα, στη γενιά F₁, απέκλεισε τον προσδιορισμό ενός NOAEL για τη γενική και αναπτυξιακή τοξικότητα του F₁. Ωστόσο, δεν υπήρξε κάποια επίδραση στους δείκτες συμπεριφοράς, στη γονιμότητα ή στις αναπαραγωγικές παραμέτρους σε οποιοδήποτε επίπεδο δόσης σε οποιοδήποτε φύλο, συνεπώς το NOAEL για εκτιμήσεις συμπεριφοράς, γονιμότητας και αναπαραγωγικής λειτουργίας στα ζώα F₁ θεωρήθηκε η 30 mg/kg/δόση. Το luspaterecept μεταφέρεται μέσω του πλακούντα των εγκύων επιμυών και κουνελιών και εκκρίνεται στο γάλα των θηλαζόντων επιμυών.

Νεανική τοξικότητα

Σε μία μελέτη σε νεαρούς επιμύες, το luspaterecept χορηγήθηκε από τη μεταγεννητική ημέρα (PND) 7 μέχρι τη PND 91 στα 0, 1, 3 ή 10 mg/kg. Πολλά από τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε ενήλικες επιμύες επαναλήφθηκαν στους νεαρούς επιμύες. Αυτά τα ευρήματα περιλάμβαναν σπειραματονεφρίτιδα στους νεφρούς, αιμορραγία/συμφορήση, νέκρωση και ενανθράκωση των επινεφριδίων, ενανθράκωση του βλεννογόνου στο στομάχι, χαμηλότερα βάρη καρδιάς και πρησμένα οπίσθια άκρα/πόδια. Τα ευρήματα που σχετίζονται με το luspaterecept, που είναι μοναδικά για τους νεαρούς επιμύες, περιλάμβαναν τη σωληνοειδή ατροφία/υποπλασία του εσωτερικού μυελού των νεφρών, καθυστερήσεις στη μέση ηλικία της σεξουαλικής ωρίμανσης στα αρσενικά, επιδράσεις στην αναπαραγωγική επίδοση (χαμηλότεροι δείκτες ζευγαρώματος) και τις μη ανεπιθύμητες μειώσεις στην οστική πυκνότητα μετάλλων τόσο στους αρσενικούς όσο και στους θηλυκούς επιμύες. Οι επιδράσεις στην αναπαραγωγική επίδοση παρατηρήθηκαν μετά από περίοδο αποδρομής άνω των 3 μηνών, γεγονός που υποδηλώνει μόνιμο αποτέλεσμα. Παρότι δεν εξετάστηκε η αναστρεψιμότητα της σωληνοειδούς ατροφίας/υποπλασίας, τα αποτελέσματα αυτά θεωρήθηκαν επίσης μη αναστρέψιμα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στους νεφρούς και το αναπαραγωγικό σύστημα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης και εμφανίστηκαν στη χαμηλότερη δόση που εξετάστηκε και, συνεπώς, δεν τεκμηριώθηκε NOAEL. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν αιματολογικές κακοήθειες σε 3 από τους 44 επίμυες που εξετάστηκαν στην υψηλότερη δοσολογική ομάδα (10 mg/kg). Όλα αυτά τα ευρήματα θεωρούνται πιθανοί κίνδυνοι για τους παιδιατρικούς ασθενείς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E330)
Νάτριο κιτρικό (E331)
Πολυσορβικό 80
Σακχαρόζη
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο
3 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση

Όταν φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη, έχει επιδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος για έως και 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) ή έως και 24 ώρες στους $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Από μικροβιολογικής άποψης, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρήστης είναι υπεύθυνος για το χρόνο διατήρησης κατά τη χρήση και τις συνθήκες πριν από τη χρήση και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Μην καταψύχετε το ανασυσταθέν διάλυμα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική χάρτινη συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Reblozyl 25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

3 mL γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I με υδρόφοβη εσωτερική επικάλυψη κλεισμένο με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο και σφράγισμα από αλουμίνιο με κίτρινο αποσπώμενο καπάκι από πολυπροπυλένιο.

Reblozyl 75 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

3 mL γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I με υδρόφοβη εσωτερική επικάλυψη κλεισμένο με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο και σφράγισμα από αλουμίνιο με πορτοκαλί αποσπώμενο καπάκι από πολυπροπυλένιο.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Reblozyl πρέπει να ανασυσταθεί ελαφρώς πριν από τη χορήγηση. Θα πρέπει να αποφεύγεται η επιθετική ανακίνηση.

Ανασύσταση του προϊόντος

Το Reblozyl παρέχεται ως λυοφιλοποιημένη κόνις για ανασύσταση πριν από τη χρήση. Κατά την ανασύσταση του Reblozyl θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον ύδωρ για ενέσιμα (WFI).

Θα πρέπει να ανασυσταθεί ο κατάλληλος αριθμός φιαλιδίων του Reblozyl για να επιτευχθεί η επιθυμητή δόση. Για την ανασύσταση, πρέπει να χρησιμοποιείται σύριγγα με κατάλληλες διαβαθμίσεις για την εξασφάλιση ακριβούς δοσολογίας.

Για την ανασύσταση θα πρέπει να ακολουθήσετε τα παρακάτω βήματα:

1. Αφαιρέστε το χρωματιστό καπάκι από το φιαλίδιο και σκουπίστε το επάνω μέρος με ένα αλκοολούχο μαντηλάκι.
2. Reblozyl 25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Προσθέστε 0,68 mL WFI στο φιαλίδιο με μία σύριγγα με κατάλληλες διαβαθμίσεις, με μία βελόνα να κατευθύνει τη ροή στη λυοφιλοποιημένη σκόνη. Αφήστε να παραμείνει ακίνητο για ένα λεπτό. Κάθε φιαλίδιο μονήρους δόσης 25 mg θα παράσχει τουλάχιστον 0,5 mL των 50 mg/mL luspaterecept.

Reblozyl 75 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Προσθέστε 1,6 mL WFI στο φιαλίδιο με μία σύριγγα με κατάλληλες διαβαθμίσεις, με μία βελόνα να κατευθύνει τη ροή στη λυοφιλοποιημένη σκόνη. Αφήστε να παραμείνει ακίνητο για ένα λεπτό. Κάθε φιαλίδιο μονήρους δόσης 75 mg θα παράσχει τουλάχιστον 1,5 mL των 50 mg/mL luspaterecept.

3. Απορρίψτε τη βελόνα και τη σύριγγα που χρησιμοποιήθηκαν για την ανασύσταση. Μην τις χρησιμοποιείτε για υποδόρια ένεση.

4. Αναδεύστε απαλά το φιαλίδιο σε κυκλική κίνηση για 30 δευτερόλεπτα. Σταματήστε την ανάδευση και αφήστε το φιαλίδιο να σταθεί σε κατακόρυφη θέση για 30 δευτερόλεπτα.
5. Ελέγξτε το φιαλίδιο για αδιάλυτη σκόνη στο διάλυμα. Εάν παρατηρηθεί αδιάλυτη σκόνη, επαναλάβετε το βήμα 4 μέχρι να διαλυθεί πλήρως η σκόνη.
6. Αντιστρέψτε το φιαλίδιο και στροβιλίστε απαλά σε ανεστραμμένη θέση για 30 δευτερόλεπτα. Επαναφέρετε το φιαλίδιο στην κατακόρυφη θέση και αφήστε το να σταθεί για 30 δευτερόλεπτα.
7. Επαναλάβετε το βήμα 6 επτά επιπλέον φορές για να διασφαλιστεί πλήρης ανασύσταση του υλικού στις πλευρές του φιαλιδίου.
8. Ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα πριν από τη χορήγηση. Όταν αναμειχθεί σωστά, το ανασυσταθέν διάλυμα Reblozyl είναι ένα άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο, διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον διάλυμα το οποίο είναι απαλλαγμένο από ορατά ξένα σωματίδια. Μην χρησιμοποιείτε εάν παρατηρούνται αδιάλυτο προϊόν ή ξένα σωματίδια.
9. Εάν το ανασυσταθέν διάλυμα δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, βλ. παράγραφο 6.3 για τις συνθήκες φύλαξης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Ιουνίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Ολλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

1. Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
2. Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου

ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί μέχρι τη CHMP συμφωνημένη προθεσμία.

- **Πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Reblozyl σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρχή αναφορικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι, σε κάθε κράτος μέλος όπου κυκλοφορεί το Reblozyl, όλοι οι επαγγελματίες υγείας που προτίθενται να συνταγογραφήσουν το Reblozyl διαθέτουν έναν φάκελο πληροφοριών για τον επαγγελματία υγείας, ο οποίος περιέχει τα εξής:

1. Πληροφορίες σχετικά με το πού μπορεί κανείς να βρει την πιο πρόσφατη ΠΧΠ,
2. Λίστα ελέγχου για τον επαγγελματία υγείας,
3. Κάρτα ασθενούς (μόνο για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία).

Λίστα ελέγχου για τον επαγγελματία υγείας

Η λίστα ελέγχου για τον επαγγελματία υγείας θα πρέπει να χρησιμοποιείται πριν από την έναρξη της θεραπείας, σε κάθε χορήγηση, και στη συνέχεια σε τακτικά διαστήματα κατά την πραγματοποίηση της παρακολούθησης. Η λίστα ελέγχου για τον επαγγελματία υγείας θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα κύρια μηνύματα:

- Πληροφορίες για μελέτες σε πειραματόζωα, που δείχνουν την τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή και την εμβρυοτοξικότητα του luspatercert και ότι αντενδείκνυται συνεπώς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Υπενθύμιση ότι το luspatercert αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δε χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης.
- Ανάγκη παροχής συμβουλών πριν από την έναρξη της θεραπείας και τακτικά, στη συνέχεια, αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης του luspatercert και απαραίτητες ενέργειες για την ελαχιστοποίηση αυτού του κινδύνου.
- Πρέπει να πραγματοποιείται τεστ εγκυμοσύνης και το αρνητικό αποτέλεσμα να επαληθεύεται από τον συνταγογράφο πριν από την έναρξη της θεραπείας. Πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά εύλογα διαστήματα.
- Οι ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με luspatercert.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι γυναίκες δεν πρέπει να μείνουν έγκυες. Εάν κάποια γυναίκα μείνει έγκυος ή επιθυμεί να μείνει έγκυος, θα πρέπει να διακόπτει το luspatercert. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με luspatercert και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με luspatercert.
- Ανάγκη παροχής συμβουλών σε περίπτωση εγκυμοσύνης και αξιολόγηση της έκβασης οποιασδήποτε εγκυμοσύνης.
- Εάν προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή κατά τους 3 μήνες που ακολουθούν τη διακοπή της θεραπείας με luspatercert, υπενθυμίζετε στην ασθενή ότι πρέπει να απευθυνθεί στον επαγγελματία υγείας, στην αρμόδια εθνική αρχή ή/και στην Celgene, επικοινωνώντας μέσω της τοπικής διεύθυνσης ηλεκτρονικού ταχυδρομείου ή επισκεπτόμενη τον διαδικτυακό τόπο που παρέχεται στο εν λόγω υλικό, ανεξάρτητα από τις ανεπιθύμητες εκβάσεις που παρατηρούνται.

Κάρτα ασθενούς (μόνο για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία)

Η κάρτα ασθενούς θα πρέπει να παρέχεται από τον επαγγελματία υγείας στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία κατά τον χρόνο έναρξης της θεραπείας. Ο επαγγελματίας υγείας πρέπει να ρωτά τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία εάν έχουν την κάρτα ασθενούς πριν από κάθε επόμενη

χορήγηση και να τους δώσει επιπλέον κάρτες ανάλογα με τις ανάγκες. Η κάρτα ασθενούς θα περιέχει τα ακόλουθα κύρια μηνύματα:

- Την ανάγκη για αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με luspatercept σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.
- Την ανάγκη να χρησιμοποιούν οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία τουλάχιστον μία ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με luspatercept και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή.
- Την ανάγκη να αναφέρουν στον ιατρό οποιαδήποτε εικαζόμενη ή επιβεβαιωμένη εγκυμοσύνη που προκύπτει κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Reblozyl 25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
luspatercept

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 mg luspatercept. Μετά την ανασύσταση, κάθε mL διαλύματος περιέχει 50 mg luspatercept.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E330), νάτριο κιτρικό (E331), πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, υδροχλωρικό οξύ, νατρίου υδροξειδίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική χάρτινη συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1452/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

REBLOZYL 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Reblozyl 25 mg κόνις για ενέσιμο
luspatercept
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Reblozyl 75 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
luspatercept

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 75 mg luspatercept. Μετά την ανασύσταση, κάθε mL διαλύματος περιέχει 50 mg luspatercept.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E330), νάτριο κιτρικό (E331), πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, υδροχλωρικό οξύ, νατρίου υδροξειδίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική χάρτινη συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1452/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

REBLOZYL 75 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Reblozyl 75 mg κόνις για ενέσιμο
luspatercept
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Reblozyl 25 mg κόπες για ενέσιμο διάλυμα

Reblozyl 75 mg κόπες για ενέσιμο διάλυμα

luspatercept

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Reblozyl και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Reblozyl
3. Πώς να πάρετε το Reblozyl
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Reblozyl
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Reblozyl και ποια είναι η χρήση του

Το Reblozyl περιέχει τη δραστική ουσία luspatercept. Χρησιμοποιείται για:

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) είναι ένα σύνολο πολλών διαφορετικών διαταραχών αίματος και μυελού των οστών.

- Τα ερυθρά αιμοσφαίρια καθίστανται μη φυσιολογικά και δεν αναπτύσσονται σωστά.
- Οι ασθενείς μπορούν να έχουν μια σειρά ενδείξεων και συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένου του χαμηλού αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) και μπορεί να χρειαστούν μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων. Το Reblozyl χρησιμοποιείται σε ενήλικες με αναιμία που προκαλείται από ΜΔΣ, οι οποίοι χρειάζονται μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων. Χρησιμοποιείται σε ενήλικες που έχουν ήδη λάβει ή δεν είναι σε θέση να λάβουν θεραπείες με ερυθροποιητίνη.

Βήτα-θαλασσαιμία

Η β-θαλασσαιμία είναι ένα αιματολογικό πρόβλημα που μεταδίδεται μέσω γονιδίων.

- Επηρεάζει την παραγωγή αιμοσφαιρίνης.
- Οι ασθενείς μπορούν να έχουν μια σειρά ενδείξεων και συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένου του χαμηλού αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) και μπορεί να χρειαστούν μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Το Reblozyl χρησιμοποιείται σε ενήλικες με β-θαλασσαιμία, οι οποίοι χρειάζονται μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Πώς λειτουργεί το Reblozyl

Το Reblozyl βελτιώνει την ικανότητα του σώματός σας να παράγει ερυθρά αιμοσφαίρια. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια περιέχουν αιμοσφαιρίνη που είναι μια πρωτεΐνη που μεταφέρει οξυγόνο σε όλο το σώμα

σας. Καθώς το σώμα σας παράγει περισσότερα ερυθρά αιμοσφαίρια, αυξάνεται το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης σας.

Η λήψη του Reblozyl μειώνει την ανάγκη για μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων.

- Οι τακτικές μεταγγίσεις αίματος μπορούν να προκαλέσουν παθολογικά υψηλά επίπεδα σιδήρου στο αίμα και σε διάφορα όργανα του σώματος. Αυτό μπορεί να είναι επιβλαβές με την πάροδο του χρόνου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Reblozyl

Μην χρησιμοποιήσετε το Reblozyl

- σε περίπτωση αλλεργίας στο luspatercept ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν είστε έγκυος (βλ. παράγραφο σχετικά με την Κύηση)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν τη χορήγηση αυτού του φαρμάκου εάν:

- είστε ασθενής με β-θαλασσαιμία και έχετε υποβληθεί σε αφαίρεση σπλήνα. Μπορεί να διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσετε θρόμβο αίματος. Ο γιατρός σας θα σας μιλήσει σχετικά με άλλους πιθανούς παράγοντες κινδύνου που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο σας – αυτοί περιλαμβάνουν:
 - ο θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ή
 - ο προηγούμενο θρόμβο αίματοςΟ γιατρός σας μπορεί να χρησιμοποιεί προληπτικά μέτρα ή φάρμακα για να μειώσει τις πιθανότητες εμφάνισης θρόμβου αίματος.
- είχατε ποτέ υψηλή αρτηριακή πίεση – αυτό συμβαίνει γιατί το Reblozyl μπορεί να την αυξήσει. Η αρτηριακή σας πίεση θα ελέγχεται πριν σας χορηγηθεί το Reblozyl και καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Εξετάσεις ρουτίνας

Θα σας γίνει μια εξέταση αίματος πριν από κάθε δόση αυτού του φαρμάκου. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ο γιατρός σας πρέπει να βεβαιωθεί ότι το επίπεδο αιμοσφαιρίνης σας είναι κατάλληλο για να σας χορηγηθεί θεραπεία.

Εάν έχετε νεφρικά προβλήματα, ο γιατρός σας μπορεί να κάνει πρόσθετες εξετάσεις.

Παιδιά και έφηβοι

Το φάρμακο αυτό δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Reblozyl

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση

- Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και για τουλάχιστον 3 μήνες πριν μείνετε έγκυος. Το Reblozyl μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο μωρό σας.
- Ο γιατρός σας θα κανονίσει ένα τεστ κύησης πριν την έναρξη της θεραπείας.
- Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Θηλασμός

- Μην θηλάζετε όταν χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο και για 3 μήνες μετά την τελευταία σας δόση. Δεν είναι γνωστό εάν περνά στο μητρικό γάλα.

Αντισύλληψη

- Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Reblozyl και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία σας δόση.

Μιλήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τις μεθόδους αντισύλληψης που μπορεί να είναι κατάλληλες για εσάς ενώ χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

Γονιμότητα

Εάν είστε γυναίκα, αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει προβλήματα γονιμότητας. Αυτό θα μπορούσε να επηρεάσει την ικανότητά σας να αποκτήσετε ένα μωρό. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μπορεί να αισθάνεστε κούραση, ζαλάδες ή λιποθυμία, ενώ χρησιμοποιείτε το Reblozyl. Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγείτε ούτε να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Το Reblozyl περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Reblozyl

Πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο, ο γιατρός σας θα διεξάγει εξετάσεις αίματος και θα αποφασίσει εάν χρειάζεστε το Reblozyl.

Το Reblozyl θα χορηγηθεί με μία ένεση κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια).

Πόσο θα σας δοθεί

Η δόση βασίζεται στο πόσο ζυγίζετε – σε κιλά. Οι ενέσεις θα γίνονται από γιατρό, νοσηλεύτη ή άλλο επαγγελματία του τομέα υγείας.

- Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 1,0 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους.
- Η δόση αυτή θα πρέπει να χορηγείται μία φορά κάθε τρεις εβδομάδες.
- Ο γιατρός σας θα ελέγξει την πρόοδό σας και ενδέχεται να αλλάξει τη δόση σας, εάν χρειαστεί.

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την αρτηριακή σας πίεση ενώ χρησιμοποιείτε το Reblozyl.

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Η μέγιστη μονήρης δόση είναι 1,75 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους.

Βήτα-θαλασσαιμία

Η μέγιστη μονήρης δόση είναι 1,25 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους.

Εάν παραλείψετε μια δόση

Εάν παραλείψετε μία ένεση του Reblozyl, ή καθυστερήσει ένα ραντεβού, θα λάβετε μία ένεση Reblozyl όσο το δυνατόν συντομότερα. Στη συνέχεια, η δόση σας θα συνεχιστεί όπως έχει συνταγογραφηθεί – με τουλάχιστον 3 εβδομάδες μεταξύ των δόσεων.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως, εάν παρατηρήσετε τα εξής:

- δυσκολία στο περπάτημα ή στην ομιλία, ζάλη, απώλεια ισορροπίας και συντονισμού, μούδιασμα ή παράλυση στο πρόσωπο, πόδι ή βραχίονα (συχνά στη μία πλευρά του σώματός σας), θαμπή όραση. Μπορεί όλα να είναι συμπτώματα ενός εγκεφαλικού επεισοδίου.
- θρόμβοι αίματος
- οίδημα στην περιοχή γύρω από τα μάτια, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα, τη γλώσσα ή το λαιμό
- αλλεργικές αντιδράσεις
- εξανθήματα

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα):

- λοίμωξη στο στήθος
- δυσκολία στην αναπνοή ή δύσπνοια
- ουρολοίμωξη
- ζάλη, πονοκέφαλος
- διάρροια, αδιαθεσία (ναυτία)
- οσφυαλγία, αρθραλγία ή οστικός πόνος
- αίσθηση κόπωσης ή αδυναμίας

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- συμπτώματα γρίπης
- λιποθυμία, αίσθημα περιστροφής
- υψηλή αρτηριακή πίεση που δεν σχετίζεται με συμπτώματα ή πονοκέφαλο
- ερυθρότητα, καύση και πόνος στο σημείο της ένεσης (αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης)
- υψηλό επίπεδο ουρικού οξέος στο αίμα (παρουσιάζεται σε εξετάσεις)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Reblozyl

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης (EXP) που αναφέρεται στο κουτί και στο φιαλίδιο μετά τη ΛΗΞΗ (EXP). Η ημερομηνία λήξης (EXP) είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη ανοιγμένα φιαλίδια: Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική χάρτινη συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μετά το πρώτο άνοιγμα και την ανασύσταση, το Reblozyl θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, όταν φυλάσσεται στην αρχική χάρτινη συσκευασία, το ανασυσταθέν

φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να φυλάσσεται για έως και 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) ή για έως και 24 ώρες στους $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Μην καταψύχετε το ανασυσταθέν διάλυμα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Reblozyl

- Η δραστική ουσία είναι το luspatercept. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 mg ή 75 mg luspatercept. Μετά την ανασύσταση, κάθε mL διαλύματος περιέχει 50 mg luspatercept.
- Τα άλλα έκδοχα είναι κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E330), νάτριο κιτρικό (E331), πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) και νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH).

Εμφάνιση του Reblozyl και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Reblozyl είναι λευκή έως υπόλευκη κόνις για ενέσιμο διάλυμα. Το Reblozyl διατίθεται σε γυάλινα φιαλίδια που περιέχουν 25 mg ή 75 mg luspatercept.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Ολλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.

Αποθήκευση του προϊόντος

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική χάρτινη συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Ανασυσταθέν διάλυμα

Όταν φυλάσσεται στην αρχική χάρτινη συσκευασία, έχει επιδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος για έως και 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) ή έως και 24 ώρες στους 2°C – 8°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρήστης είναι υπεύθυνος για το χρόνο διατήρησης κατά τη χρήση και τις συνθήκες πριν από τη χρήση και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C - 8°C.

Μην καταψύχετε το ανασυσταθέν διάλυμα.

Υπολογισμός δόσης

Η συνολική δόση, ανάλογα με το βάρος του ασθενούς (kg), μπορεί να υπολογιστεί ως εξής:

Συνολική δόση (mg) = Δόση (mg) x βάρος ασθενούς (kg) κάθε τρεις εβδομάδες.

Οδηγίες ανασύστασης

Το Reblozyl παρέχεται ως λυοφιλοποιημένη σκόνη για ανασύσταση με ύδωρ για ενέσιμα (WFI). Για την ανασύσταση, πρέπει να χρησιμοποιείται σύριγγα με κατάλληλες διαβαθμίσεις για την εξασφάλιση ακριβούς δοσολογίας. Βλ. Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Πίνακας ανασύστασης του Reblozyl

Περιεχτικό τητα	Ποσότητα WFI που απαιτείται για την ανασύσταση	Συγκέντρωση μετά την ανασύσταση (ονομαστική τιμή)
Φιαλίδιο 25 mg	0,68 mL	50 mg/mL (0,5 mL)
Φιαλίδιο 75 mg	1,6 mL	50 mg/mL (1,5 mL)

1. Αφαιρέστε το χρωματιστό καπάκι από το φιαλίδιο και σκουπίστε το επάνω μέρος με ένα αλκοολούχο μαντηλάκι.
2. Προσθέστε WFI στο φιαλίδιο με μία σύριγγα με κατάλληλες διαβαθμίσεις, με μία βελόνα να κατευθύνει τη ροή στη λυοφιλοποιημένη σκόνη. Αφήστε να παραμείνει ακίνητο για ένα λεπτό.
3. Απορρίψτε τη βελόνα και τη σύριγγα που χρησιμοποιήθηκαν για την ανασύσταση. Μην τις χρησιμοποιείτε για υποδόρια ένεση.
4. Αναδεύστε απαλά το φιαλίδιο σε κυκλική κίνηση για 30 δευτερόλεπτα. Σταματήστε την ανάδευση και αφήστε το φιαλίδιο να σταθεί σε κατακόρυφη θέση για 30 δευτερόλεπτα.
5. Ελέγξτε το φιαλίδιο για αδιάλυτη σκόνη στο διάλυμα. Εάν παρατηρηθεί αδιάλυτη σκόνη, επαναλάβετε το βήμα 4 μέχρι να διαλυθεί πλήρως η σκόνη.
6. Αντιστρέψτε το φιαλίδιο και στροβιλίστε απαλά σε ανεστραμμένη θέση για 30 δευτερόλεπτα. Επαναφέρετε το φιαλίδιο στην κατακόρυφη θέση και αφήστε το να σταθεί για 30 δευτερόλεπτα.
7. Επαναλάβετε το βήμα 6 επτά επιπλέον φορές για να διασφαλιστεί πλήρης ανασύσταση του υλικού στις πλευρές του φιαλιδίου.
8. Ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα πριν από τη χορήγηση. Όταν αναμειχθεί σωστά, το ανασυσταθέν διάλυμα Reblozyl είναι ένα άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο, διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον διάλυμα το οποίο είναι απαλλαγμένο από ορατά ξένα σωματίδια. Μην χρησιμοποιείτε εάν παρατηρείται αδιάλυτο προϊόν ή ξένα σωματίδια.
9. Εάν το ανασυσταθέν διάλυμα δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, βλ παράγραφο Φύλαξη του προϊόντος παραπάνω.

Τρόπος χορήγησης

Εάν το ανασυσταθέν διάλυμα Reblozyl έχει ψυχθεί, αφαιρέστε από το ψυγείο 15-30 λεπτά πριν από την ένεση, ώστε να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Αυτό θα επιτρέψει μία πιο άνετη ένεση.

Ο συνιστώμενος μέγιστος όγκος φαρμακευτικού προϊόντος ανά θέση ένεσης είναι 1,2 mL. Εάν απαιτούνται περισσότερα από 1,2 mL, ο συνολικός όγκος του Reblozyl θα πρέπει να χωρίζεται σε ξεχωριστές ενέσεις παρόμοιου όγκου και να χορηγείται σε ξεχωριστές θέσεις. Ανασυστήστε τον κατάλληλο αριθμό φιαλιδίων του Reblozyl για να επιτύχετε την επιθυμητή δόση.

Εγχύστε το Reblozyl υποδόρια στον άνω βραχίονα, τον μηρό ή την κοιλιακή χώρα.

Εάν απαιτούνται πολλαπλές ενέσεις, χρησιμοποιείστε νέα σύριγγα και βελόνα για κάθε υποδόρια ένεση. Απορρίψτε οποιαδήποτε αχρησιμοποίητη ποσότητα. Μην χορηγείτε περισσότερες από μία δόσεις από ένα φιαλίδιο.

Απόρριψη

Απορρίψτετε κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες διατάξεις.