

**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 οποιοδήποτε 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 ωθηκών 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  $\geq 2$  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.

#### *ΜΛΣ και β-θαλασσαιμία*

##### Μείωση δόσης και καθυστέρηση δόσης

Σε περίπτωση αύξησης της Hb > 2 g/dL εντός 3 εβδομάδων από τη θεραπεία με luspatarcept, 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 luspatarcept παρέχονται παρακάτω.

#### **Πίνακας 1: Μειώσεις δόσης για ΜΛΣ**

<b>Τρέχουσα δόση</b>	<b>Μείωση της δόσης</b>
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.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### 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  $\geq 3$  x ULN ή ηπατική βλάβη CTCAE Βαθμού  $\geq 3$  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  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Δεν μπορούν να γίνουν συγκεκριμένες συστάσεις δόσης για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 ετών 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 ετών 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 πυλαίας 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 luspatercerpt. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας στο σκέλος θεραπείας με luspatercerpt 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 luspatercerpt. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας στο σκέλος θεραπείας με luspatercerpt 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 <sup>§</sup>		
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	δύσπνοια	Πολύ συχνές	Συχνές
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	διάρροια	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	ναυτία	Πολύ συχνές	Συχνές
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	οσφυαλγία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	αρθραλγία	Συχνές	Πολύ συχνές
	πόνος στα οστά	Συχνές	Πολύ συχνές
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	κόπωση	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	εξασθένιση	Πολύ συχνές	Συχνές
	αντιδράσεις στο σημείο ένεσης <sup>#</sup>	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 luspaterecept (εικονικό φάρμακο 8,3%) και στο 2,6% των ασθενών με ΜΔΣ που έλαβαν θεραπεία με luspaterecept (εικονικό φάρμακο 3,9%). Σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspaterecept, 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 luspaterecept (εικονικό φάρμακο 11,9%) και στο 5,2% των ασθενών με ΜΔΣ που έλαβαν θεραπεία με luspaterecept (εικονικό φάρμακο 11,8%). Στους ασθενείς με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspaterecept, η αρθραλγία οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε 2 ασθενείς (0,9%).

##### *Υπέρταση*

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με luspaterecept 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 luspaterecept (εικονικό φάρμακο 9,2%) και στο 8,1% των ασθενών με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspaterecept (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 luspaterecept 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 luspaterecept (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 luspaterecept (1,8% εικονικό φάρμακο). Σε κλινικές μελέτες, όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 1/2. Σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspaterecept, 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 luspaterecept (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 luspaterecept (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 luspaterecept 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 luspaterecept και οι οποίοι αξιολογήθηκαν για την παρουσία αντισωμάτων αντι-luspaterecept έδειξε ότι 23 (8,8%) ασθενείς με ΜΔΣ βρέθηκαν θετικοί για αναδυόμενα κατά τη θεραπεία αντισώματα αντι-luspaterecept, συμπεριλαμβανομένων 9 (3,5%) ασθενών με ΜΔΣ που είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα κατά του luspaterecept.

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

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

### 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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

## Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: +357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

### 4.9 Υπερδοσολογία

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

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

#### Μηχανισμός δράσης

Το luspatercerpt, 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 luspatercerpt 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 luspatercerpt 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 ( $\geq 2$  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 luspatercerpt 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 luspatercerpt και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα ολοκλήρωσαν 24 εβδομάδες θεραπείας. Συνολικά 78 (51%) και 12 (15,8%) ασθενείς που λάμβαναν luspatercerpt 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**

	<b>Luspatercept (N=153)</b>	<b>Εικονικό φάρμακο (N=76)</b>
<b>Δημογραφικά στοιχεία</b>		
<b>Ηλικία<sup>a</sup> (έτη)</b> Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
<b>Ηλικιακές κατηγορίες, n (%)</b>		
<64 ετών	29 (19,0)	16 (21,1)
65-74 ετών	72 (47,1)	29 (38,2)
≥75	52 (34,0)	31 (40,8)
<b>Φύλο, n (%)</b>		
Άνδρας	94 (61,4)	50 (65,8)
Γυναίκα	59 (38,6)	26 (34,2)
<b>Φυλή, n (%)</b>		
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)
<b>Χαρακτηριστικά της νόσου</b>		
<b>Κατηγορίες EPO σε ορό (U/L)<sup>β</sup>, n (%)</b>		
< 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
<b>Φερριτίνη ορού (μg/L)</b> Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	1089,2 (64, 5968)	1122,1 (165, 5849)
<b>Κατηγορία κινδύνου κατάταξης IPSS-R, n (%)</b>		
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
<b>Επιβάρυνση μετάγγισης RBC αναφοράς/ 8 εβδομάδες<sup>γ</sup>, n (%)</b>		
≥ 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)

	<b>Luspatercept (N=153)</b>	<b>Εικονικό φάρμακο (N=76)</b>
<b>Αιμοσφαιρίνη<sup>δ</sup> (g/dL)</b> Μέση (ελάχ. μέγ)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
<b>SF3B1, n (%)</b> Μεταλλαγμένο Μη μεταλλαγμένο Λείπει	149 (92,2) 12 (7,8) 0	65 (85,5) 10 (13,2) 1 (1,3)

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

<sup>α</sup> 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.

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

<sup>γ</sup> Συλλέχθηκε κατά τις 16 εβδομάδες πριν από την τυχαιοποίηση.

<sup>δ</sup> 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 ΜΔΣ στη μελέτη ACE-536-MDS-001**

<b>Τελικό σημείο</b>	<b>Luspatercept (N=153)</b>	<b>Εικονικό φάρμακο (N=76)</b>
<b>Πρωτεύον τελικό σημείο</b>		
<b>• RBC-TI ≥ 8 εβδομάδες (Εβδομάδα 1-24)</b> Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %)	58 (37,9)	10 (13,2)
<b>• Κοινή διαφορά κινδύνου στο ποσοστό ανταπόκρισης (ΔΕ 95%)</b>	24,56 (14,48, 34,64)	
Λόγος πιθανοτήτων (ΔΕ 95%) <sup>α</sup>	5,065 (2,278, 11,259)	
τιμή p <sup>α</sup>	< 0,0001	
<b>Δευτερεύοντα τελικά σημεία</b>		
<b>• RBC-TI ≥ 12 εβδομάδες (Εβδομάδες 1-24)</b> Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %)	43 (28,1)	6 (7,9)
<b>• Κοινή διαφορά κινδύνου στο ποσοστό ανταπόκρισης (ΔΕ 95%)</b>	20,00 (10,92, 29,08)	
Λόγος πιθανοτήτων (ΔΕ 95%) <sup>α</sup>	5,071 (2,002, 12,844)	
τιμή p <sup>α</sup>	0,0002	
<b>• RBC-TI ≥ 12 εβδομάδες (Εβδομάδες 1-48)</b> Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %) <sup>β</sup>	51 (33,3)	9 (11,8)
<b>• Κοινή διαφορά κινδύνου στο ποσοστό ανταπόκρισης (ΔΕ 95%)</b>	21,37 (11,23, 31,51)	
Λόγος πιθανοτήτων (ΔΕ 95%) <sup>α</sup>	4,045 (1,827, 8,956)	
τιμή p <sup>α</sup>	0,0003	
<b>Συχνότητα συμβάντος μετάγγισης<sup>γ</sup></b>		
<b>• Εβδομάδες 1-24</b> 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)	
<b>• Εβδομάδες 25-48</b> 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)	

Τελικό σημείο	Luspatercept (N=153)	Εικονικό φάρμακο (N=76)
<b>RBC Μονάδες μετάγγισης<sup>γ</sup></b>		
• <b>Εβδομάδες 1-24</b> 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	
• <b>Εβδομάδες 25-48</b> 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-TI: Ανεξαρτησία από μεταγγίσεις RBC, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης

<sup>α</sup> 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).

<sup>β</sup> 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).

<sup>γ</sup> 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 ΜΑΣ στη μελέτη ACE-536-MDS-001**

Τελικό σημείο	Luspatercept (N=153)	Εικονικό φάρμακο (N=76)
<b>mHI-E<sup>a</sup></b>		
• <b>Εβδομάδες 1-24</b> 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)
• <b>Εβδομάδες 1-48</b> 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)
<b>Μέση μεταβολή από την τιμή αναφοράς της μέσης φερριτίνης ορού με καταλογισμό από την τιμή αναφοράς (πληθυσμός ITT)</b>		
Μέση μεταβολή από την τιμή αναφοράς της μέσης φερριτίνης ορού υπολογιζόμενης ως μέσου όρου από την Εβδομάδα 9 έως την Εβδομάδα 24 ( $\mu\text{g/L}$ ) <sup>b</sup> Διάμεση LS (SE)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
ΔΕ 95% για διάμεση LS	-82,9, 102,7	71,2, 308,8
<b>Σύγκριση θεραπείας (Luspatercept έναντι εικονικού φαρμάκου)<sup>γ</sup></b>		
Μέση διαφορά LS (SE)	-180,1 (65,81)	
ΔΕ 95% για μέση διαφορά LS	-309,8, -50,4	

<sup>a</sup> 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  $\geq 4$  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.

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

<sup>γ</sup> 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 ( $\geq 6$  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  $\geq 8$  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-ικών 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 υδροξουρία 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**

	<b>Luspaterecept (N=224)</b>	<b>Εικονικό φάρμακο (N=112)</b>
<b>Δημογραφικά στοιχεία</b>		
<b>Ηλικία (έτη)</b> Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	30,0 (18, 66)	30,0 (18, 59)
<b>Ηλικιακές κατηγορίες, n (%)</b>		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 έως ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
<b>Φύλο, n (%)</b>		
Ανδρας	92 (41,1)	49 (43,8)
Γυναίκα	132 (58,9)	63 (56,3)
<b>Φυλή, n (%)</b>		
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)
<b>Χαρακτηριστικά της νόσου</b>		
<b>Κατώφλι Hb προ μετάγγισης<sup>α</sup>, περίοδος προσαρμογής 12 εβδομάδων (g/dL)</b> Διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη)	9,30 (4,6, 11,4)	9,16 (6,2, 11,5)
<b>Επιβάρυνση μετάγγισης αναφοράς 12 εβδομάδες</b> Διάμεση (ελάχ., μέγ.) (μονάδες/12 εβδομάδες) (Εβδομάδα -12 έως Ημέρα 1)	6,12 (3,0, 14,0)	6,27 (3,0, 12,0)
<b>Ομαδοποίηση γονιδιακής μετάλλαξης β-θαλασσαιμίας, n (%)</b>		
β0/β0	68 (30,4)	35 (31,3)
Μη β0/β0	155 (69,2)	77 (68,8)
Λείπει <sup>β</sup>	1 (0,4)	0

<sup>α</sup> 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.

<sup>β</sup> 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)
<b>≥ 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</b>		
Πρωτεύον τελικό σημείο – Εβδομάδες 13-24	48 (21,4)	5 (4,5)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) <sup>α</sup>	17,0 (10,4, 23,6)	
Τιμή p <sup>β</sup>	< 0,0001	
<b>Εβδομάδες 37-48</b>	44 (19,6)	4 (3,6)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) <sup>α</sup>	16,1 (9,8, 22,3)	
Τιμή p <sup>β</sup>	< 0,0001	
<b>≥ 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</b>		
<b>Εβδομάδες 13-24</b>	17 (7,6)	2 (1,8)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) <sup>α</sup>	5,8 (1,6, 10,1)	
Τιμή p <sup>β</sup>	0,0303	
<b>Εβδομάδες 37-48</b>	23 (10,3)	1 (0,9)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) <sup>α</sup>	9,4 (5,0, 13,7)	
Τιμή p <sup>β</sup>	0,0017	

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης.

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

<sup>β</sup> 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)
<b>≥ 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</b>		
<b>Οποιοσδήποτε διαδοχικές 12 εβδομάδες*</b>	158 (70,5)	33 (29,5)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) <sup>α</sup>	41,1 (30,7, 51,4)	
<b>Οποιοσδήποτε διαδοχικές 24 εβδομάδες*</b>	92 (41,1)	3 (2,7)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) <sup>α</sup>	38,4 (31,3, 45,5)	
<b>≥ 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</b>		
<b>Οποιοσδήποτε διαδοχικές 12 εβδομάδες*</b>	90 (40,2)	7 (6,3)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) <sup>α</sup>	33,9 (26,1, 41,8)	
<b>Οποιοσδήποτε διαδοχικές 24 εβδομάδες*</b>	37 (16,5)	1 (0,9)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) <sup>α</sup>	15,6 (10,5, 20,8)	
<b>Μέση μεταβολή ελάχιστων τετραγώνων (LS) από την τιμή αναφοράς στην επιβάρυνση μετάγγισης (μονάδες RBC/48 εβδομάδες)</b>		
<b>Εβδομάδες 1 έως Εβδομάδα 48</b>		
Διάμεση LS	-4,67	+1.16
Μέση διαφορά LS (luspatercept-εικονικό φάρμακο) (95% ΔΕ) <sup>β</sup>	-5,83 (-7,01, -4,6)	
<b>Εβδομάδες 49 έως Εβδομάδα 96</b>		
Διάμεση LS	-5,66	+2.19
Μέση διαφορά LS (luspatercept-εικονικό φάρμακο) (95% ΔΕ) <sup>β</sup>	-7,84 (-14,44, -1,25)	

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης.

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

<sup>β</sup> 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 ετών 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<sub>max</sub> 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 m<sup>2</sup>, N = 315), ήπια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 60 έως 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, N = 171) ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30 έως 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, N = 59). Δεν διαπιστώθηκε κλινικά σημαντική διαφορά στη μέση C<sub>max</sub> 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 m<sup>2</sup>) 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 μεταλλαξιογένεση

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 έμβρυο επηρεάστηκε) στον επιμύ και ένας παράγοντας αναπτυξιακής τοξικότητας της μητέρας και του εμβρύου (επηρεάστηκε και η μητέρα και το έμβρυο) 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 F<sub>1</sub> 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 F<sub>1</sub> (ανεπιθύμητα μόνο στα 30 mg/kg/δόση) και τα κατώτερα σωματικά βάρη στα αρσενικά F<sub>1</sub> κατά τη διάρκεια των περιόδων πριν από το ζευγάρισμα, της σύζευξης και μετά το ζευγάρισμα, και μικροσκοπικά νεφρολογικά ευρήματα στα νεογνά F<sub>1</sub>. 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 F<sub>1</sub>, απέκλεισε τον προσδιορισμό ενός NOAEL για τη γενική και αναπτυξιακή τοξικότητα του F<sub>1</sub>. 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 F<sub>1</sub> 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 επιμύες 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  
4 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 Ι 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 Ι 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**

09/2022

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