

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Reblozyl 25 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Reblozyl 75 mg pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Reblozyl 25 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține luspatercept 25 mg. După reconstituire, fiecare ml de soluție conține luspatercept 50 mg.

Reblozyl 75 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține luspatercept 75 mg. După reconstituire, fiecare ml de soluție conține luspatercept 50 mg.

Luspatercept este produs în celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă (pulbere pentru injecție).

Pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Reblozyl este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu anemie dependentă de transfuzii ca urmare a sindroamelor mielodisplazice (SMD) cu risc foarte scăzut, scăzut și intermediar cu sideroblaști inelari, care au prezentat un răspuns nesatisfăcător la sau sunt ineligibili pentru tratamentul cu eritropoietină (vezi pct. 5.1).

Reblozyl este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu anemie dependentă de transfuzii asociată cu beta-talasemie (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Reblozyl trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice.

Doze

Înainte de fiecare administrare de Reblozyl, trebuie evaluată valoarea hemoglobinei (Hb) pacienților. În cazul unei transfuzii de eritrocite (red blood cell, RBC) care are loc înainte de administrarea dozei, nivelul Hb anterior transfuziei trebuie luat în considerare în scopul stabilirii dozei.

Sindroame mielodisplazice

Doza inițială recomandată de Reblozyl este de 1,0 mg/kg administrată o dată la 3 săptămâni.

La pacienții la care după cel puțin 2 doze consecutive cu doza inițială de 1,0 mg/kg nu s-a ajuns la eliminarea transfuziilor de eritrocite, doza trebuie crescută la 1,33 mg/kg. La pacienții la care după cel puțin 2 doze consecutive cu doza de 1,33 mg/kg nu s-a ajuns la eliminarea transfuziilor de eritrocite, doza trebuie crescută la 1,75 mg/kg. Creșterea dozei nu trebuie să aibă loc mai frecvent de o dată la 6 săptămâni (2 administrări) și nu trebuie să depășească doza maximă de 1,75 mg/kg o dată la 3 săptămâni. Doza nu trebuie crescută imediat după o întârziere a administrării dozei. Pentru pacienții cu o valoare a Hb înainte de doză de > 9 g/dl și care nu au ajuns la independență de transfuzii, poate fi necesară creșterea dozei iar această decizie este lăsată la aprecierea medicului; riscul de creștere a Hb peste valoarea țintă în cazul unei transfuzii concomitente nu poate fi exclus.

Dacă un pacient pierde răspunsul (adică, independența de transfuzii), doza trebuie crescută cu un nivel al dozei.

β -talasemie

Doza inițială recomandată de Reblozyl este de 1,0 mg/kg administrată o dată la 3 săptămâni.

La pacienții la care nu s-a obținut un răspuns, definit ca o reducere a încărcăturii transfuziilor de eritrocite de cel puțin o treime după ≥ 2 doze consecutive (6 săptămâni) la doza inițială de 1,0 mg/kg, doza trebuie crescută la 1,25 mg/kg. Doza nu trebuie crescută peste doza maximă de 1,25 mg/kg o dată la 3 săptămâni.

Dacă un pacient pierde răspunsul (dacă încărcătura transfuziei de RBC este crescută din nou după un răspuns inițial), doza trebuie crescută cu un nivel al dozei.

SMD și β -talasemie

Reducerea dozei și întârzierea administrării dozei

În cazul creșterii Hb cu > 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni de la tratamentul cu luspatercept în absența transfuziei, doza de Reblozyl trebuie redusă cu un nivel al dozei.

Dacă Hb este $\geq 11,5$ g/dl în absența transfuziei timp de cel puțin 3 săptămâni, doza trebuie amânată până când Hb este $\leq 11,0$ g/dl. Dacă există, de asemenea, o creștere rapidă a Hb (> 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni în absența transfuziei), trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu un nivel mai jos (minimum 0,8 mg/kg) după întârzierea administrării dozei.

Doza nu trebuie redusă sub 0,8 mg/kg.

Reducerile dozei în timpul tratamentului cu luspatercept sunt furnizate mai jos.

Tabelul 1: Reduceri ale dozei pentru SMD

Doza curentă	Reducerea dozei
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tabelul 2: Reduceri ale dozei pentru β -talasemie

Doza curentă	Reducerea dozei
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Dacă pacienții manifestă reacții adverse persistente asociate tratamentului, de Gradul 3 sau mai mare (vezi pct. 4.8), tratamentul trebuie întârziat până la ameliorarea sau revenirea la nivelul inițial a toxicității.

După o întârziere a administrării dozei, pacienții trebuie să reia administrarea la doza anterioară sau la doza redusă, conform ghidului privind reducerea dozei.

Doze omise

În cazul unei administrări programate omise sau întârziate a tratamentului, pacientului trebuie să i se administreze Reblozyl cât mai curând posibil și administrarea dozelor trebuie continuată conform prescripției, cu cel puțin 3 săptămâni între doze.

Pacienți care prezintă pierderea răspunsului

Dacă pacienții prezintă o pierdere a răspunsului la Reblozyl, trebuie să se evalueze factorii cauzatori (de exemplu, un eveniment hemoragic). Dacă sunt excluse cauzele tipice pentru pierderea răspunsului hematologic, trebuie luată în considerare creșterea dozei conform descrierii de mai sus pentru indicația respectivă care este tratată.

Oprirea administrării

Administrarea Reblozyl trebuie oprită dacă pacienții nu prezintă o reducere a încărcăturii transfuziilor după 9 săptămâni de tratament (3 doze) la nivelul maxim al dozei, dacă se constată că nu există explicații alternative pentru absența răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenție chirurgicală, alte boli concomitente) sau dacă apare toxicitate inacceptabilă în orice moment.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale pentru Reblozyl (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale pentru pacienții cu bilirubina totală (BIL) > limita superioară a normalului (LSN) și/sau alanin-aminotransferaza (ALT) sau aspartat-aminotransferaza (AST) < 3 x LSN (vezi pct. 5.2). Nu se poate face nicio recomandare specifică privind doza pentru pacienții cu ALT sau AST $\geq 3 \times$ LSN sau leziune hepatică de Grad ≥ 3 clasificării CTCAE din cauza lipsei datelor (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (rată de filtrare glomerulară estimată [RFG_e] < 90 și ≥ 30 ml/min/1,73 m²). Nu se poate face nicio recomandare specifică privind doza pentru pacienții cu insuficiență renală severă (RFG_e < 30 ml/min/1,73 m²) din cauza lipsei datelor clinice (vezi pct. 5.2). Pacienții cu insuficiență renală la momentul inițial trebuie monitorizați îndeaproape pentru funcția renală conform standardului de îngrijire.

Copii și adolescenți

Nu se justifică administrarea Reblozyl la copii și adolescenți pentru indicația de sindroame mielodisplazice sau la copii cu vârsta sub 6 ani în β -talasemie. Pentru datele non-clinice, vezi pct. 5.3.

Siguranța și eficacitatea administrării Reblozyl la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și mai puțin de 18 ani nu au fost încă stabilite în β -talasemie. Pentru datele non-clinice, vezi pct. 5.3.

Mod de administrare

Pentru administrare subcutanată.

După reconstituire, soluția de Reblozyl trebuie injectată subcutanat în partea superioară a brațului, coapsei sau abdomenului. Volumul total de dozare al soluției reconstituite necesar pentru pacient trebuie calculat și extras lent într-o seringă din flaconul (flacoanele) unidoză.

Volumul maxim recomandat de medicament per loc de injectare este de 1,2 ml. Dacă este necesar un volum mai mare de 1,2 ml, volumul total trebuie divizat în injecții distincte de volum similar și administrat în locuri separate.

Dacă sunt necesare mai multe injecții, trebuie utilizată o nouă seringă și un nou ac pentru fiecare injecție subcutanată. Trebuie să nu fie administrată mai mult de o doză dintr-un flacon.

Dacă soluția de Reblozyl a fost refrigerată după reconstituire, aceasta trebuie scoasă din frigider cu 15-30 de minute înainte de injectare, pentru a o lăsa să ajungă la temperatura camerei. Acest lucru va face ca injectarea să fie mai confortabilă.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcina (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, denumirea comercială și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Evenimente tromboembolice

La pacienții cu β -talasemie, s-au raportat evenimente tromboembolice (ETE) la 3,6% (8/223) dintre pacienții tratați cu luspatercept într-un studiu clinic controlat. ETE raportate au inclus tromboza venoasă profundă (TVP), tromboza venoasă portală, embolusurile pulmonare și accidentul vascular cerebral ischemic (vezi pct. 4.8). Tuturor pacienților cu ETE li se efectuase splenectomie și avuseseră cel puțin un factor de risc pentru apariția ETE (de exemplu, antecedente de trombocitopenie sau utilizarea concomitentă a terapiei de substituție hormonală). Apariția ETE nu a fost corelată cu valori crescute ale Hb. Beneficiul potențial al tratamentului cu luspatercept trebuie pus în balanță cu riscul potențial de ETE la pacienții cu β -talasemie cu splenectomie și alți factori de risc pentru apariția ETE. Trebuie luată în considerare tromboprofilaxia conform liniilor directoare clinice curente la pacienții cu β -talasemie cu risc mai crescut.

Hipertensiune arterială

În studiile clinice controlate privind SMD și β -talasemia, pacienții tratați cu luspatercept au prezentat o creștere medie a tensiunii arteriale sistolice și diastolice de 5 mmHg față de momentul inițial (vezi pct. 4.8). Tensiunea arterială trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare de luspatercept. În cazul hipertensiunii arteriale persistente sau al exacerbărilor hipertensiunii arteriale preexistente, pacienții trebuie tratați pentru hipertensiune arterială conform indicațiilor clinice curente.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii clinice formale privind interacțiunile. Utilizarea concomitentă a medicamentelor de chelare a fierului nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii luspatercept.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Reblozyl și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză. Înainte de începerea tratamentului cu Reblozyl, trebuie efectuat un test de sarcină pentru femeile aflate la vârsta fertilă.

Sarcina

Tratamentul cu Reblozyl nu trebuie început la o femeie dacă aceasta este gravidă (vezi pct. 4.3). Nu există date referitoare la utilizarea Reblozyl la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Reblozyl este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Dacă pacienta rămâne gravidă, trebuie oprită administrarea Reblozyl.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă luspatercept sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Luspatercept a fost detectat în laptele femelelor de șobolan lactante (vezi pct. 5.3). Din cauza efectelor adverse necunoscute ale luspatercept la nou-născuți/sugari, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea în timpul tratamentului cu Reblozyl și timp de 3 luni după ultima doză, fie de a întrerupe tratamentul cu Reblozyl, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Efectul luspatercept asupra fertilității la om nu este cunoscut. Pe baza constatărilor la animale, luspatercept poate compromite fertilitatea femeilor (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Reblozyl poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Capacitatea de a reacționa la efectuarea acestor sarcini poate fi afectată din cauza riscurilor de oboseală, vertij, amețeală sau sincopă (vezi pct. 4.8). Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să procedeze cu precauție până când cunosc impactul asupra capacității lor de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Sindroame mielodisplazice

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament raportate la pacienții cărora li s-a administrat Reblozyl (cel puțin 15% dintre pacienți) au fost oboseala, diareea, astenia, greața, amețeala, durerea de spate și cefaleea. Reacțiile adverse la medicament de Grad 3 sau mai mare raportate cel mai frecvent (cel puțin 2% dintre pacienți) au inclus sincopa/presincopa, oboseala, hipertensiunea arterială și astenia. Reacțiile adverse grave la medicament raportate cel mai frecvent (cel puțin 2% dintre pacienți) au fost infecțiile tractului urinar, durerea de spate și sincopa.

Astenia, oboseala, amețeala și cefaleea au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Oprirea tratamentului din cauza unei reacții adverse a apărut la 2,0% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Reacțiile adverse care au dus la oprirea tratamentului în grupul de tratament cu luspatercept au fost oboseala și cefaleea.

β -talasemie

Reacțiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Reblozyl (cel puțin 15% dintre pacienți) au fost cefaleea, durerea osoasă și artralgia. Reacția adversă la medicament de Grad 3 sau mai mare raportată cel mai frecvent a fost hiperuricemia. Cele mai grave reacții adverse raportate au inclus evenimentele tromboembolice de tromboză venoasă profundă, accidentul vascular cerebral ischemic, tromboza venoasă portală și embolia pulmonară (vezi pct. 4.4).

Durerea osoasă, astenia, oboseala, amețea și cefaleea au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Oprirea tratamentului din cauza unei reacții adverse a apărut la 2,6% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Reacțiile adverse care au dus la oprirea tratamentului în grupul de tratament cu luspatercept au fost artralgia, durerea de spate, durerea osoasă și cefaleea.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Cea mai înaltă frecvență pentru fiecare reacție adversă observată și raportată în cele două studii pivot privind SMD și β -talasemia este indicată în Tabelul 3 de mai jos. Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și termenul preferat. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 3. Reacțiile adverse la medicament (RAM) la pacienții tratați cu Reblozyl pentru SMD și β -talasemie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Termenul preferat	Frecvență (toate gradele) pentru SMD	Frecvență (toate gradele) pentru β-talasemie
Infecții și infestări	bronșită	Foarte frecvente	Frecvente
	infecție a tractului urinar	Foarte frecvente	Frecvente
	infecție a tractului respirator superior	Frecvente	Foarte frecvente
	gripă	Frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	hipersensibilitate*	Frecvente	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	hiperuricemie	Frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	amețea	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	cefalee	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	sincopă/presincoapă	Frecvente	Frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	vertij/vertij de poziție	Frecvente	Frecvente
Tulburări vasculare	hipertensiune arterială~	Frecvente	Frecvente
	evenimente tromboembolice§	Frecvente	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	dispnee	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	diaree	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	greață	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	dorsalgie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	artralgie	Frecvente	Foarte frecvente
	durere osoasă	Frecvente	Foarte frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	oboseală	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	astenie	Foarte frecvente	Frecvente
	reacții la locul injectiei#	Frecvente	Frecvente

* Hipersensibilitatea include edemul palpebral, hipersensibilitatea la medicament, umflarea feței, edemul periorbital, edemul facial, angioedemul, umflarea buzelor, erupția cutanată tranzitorie la medicament.

~ Reacția de hipertensiune arterială include hipertensiunea arterială esențială, hipertensiune arterială și criză hipertensivă.

Reacțiile la locul injectiei includ eritem la locul injectiei, prurit la locul injectiei, umflare la locul injectiei și erupție cutanată tranzitorie la locul injectiei.

§ Evenimentele tromboembolice includ tromboza venoasă profundă, tromboza venoasă portală, accidentul vascular cerebral ischemic și embolia pulmonară.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Durere osoasă

Durerea osoasă a fost raportată la 19,7% dintre pacienții cu β -talasemie tratați cu luspatercept (placebo 8,3%) și la 2,6% dintre pacienții cu SMD tratați cu luspatercept (placebo 3,9%). La pacienții cu β -talasemie tratați cu luspatercept, durerea osoasă a fost cea mai frecventă în primele 3 luni (16,6%) comparativ cu lunile 4-6 (3,7%). Majoritatea evenimentelor (41/44 evenimente) au fost Gradul 1-2, cu 3 evenimente de Grad 3. Unul dintre cele 44 de evenimente a fost grav, iar 1 eveniment a dus la oprirea tratamentului.

Artralgie

Artralgia a fost raportată la 19,3% dintre pacienții cu β -talasemie tratați cu luspatercept (placebo 11,9%) și la 5,2% dintre pacienții cu SMD tratați cu luspatercept (placebo 11,8%). La pacienții cu β -talasemie tratați cu luspatercept, artralgia a dus la oprirea tratamentului la 2 pacienți (0,9%).

Hipertensiune arterială

Pacienți tratați cu luspatercept au prezentat o creștere medie a tensiunii arteriale sistolice și diastolice de 5 mmHg față de momentul inițial, neobservată la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Hipertensiunea arterială a fost raportată la 8,5% dintre pacienții cu SMD tratați cu luspatercept (placebo 9,2%) și la 8,1% dintre pacienții cu β -talasemie tratați cu luspatercept (placebo 2,8%). Vezi pct. 4.4.

La pacienții cu SMD, au fost raportate evenimente de Gradul 3 pentru 5 pacienți (3,3%) tratați cu luspatercept și la 3 pacienți (3,9%) cărora li s-a administrat placebo. Niciun pacient nu a oprit administrarea din cauza hipertensiunii arteriale.

La pacienții cu β -talasemie, au fost raportate evenimente de Gradul 3 la 4 pacienți (1,8%) tratați cu luspatercept (0,0% placebo). Niciun pacient nu a oprit administrarea din cauza hipertensiunii arteriale. Vezi pct. 4.4.

Hipersensibilitate

Reacții de tip hipersensibilitate (incluzând edemul palpebral, hipersensibilitatea la medicament, umflarea feței, edemul periorbital, edemul facial, angioedemul, umflarea buzelor, erupția cutanată tranzitorie la medicament) au fost raportate la 4,6% dintre pacienții cu SMD (2,6% placebo) și 4,5% dintre pacienții cu β -talasemie tratați cu luspatercept (1,8% placebo). În studiile clinice, toate evenimentele au fost Grad 1/2. La pacienții cu β -talasemie tratați cu luspatercept, hipersensibilitatea a dus la oprirea tratamentului la 1 pacient (0,4%).

Reacții la locul injecției

Reacțiile la locul injecției (incluzând eritemul la locul injecției, prurit la locul injecției, umflarea la locul injecției și erupția cutanată tranzitorie la locul injecției) au fost raportate la 3,9% dintre pacienții cu SMD (placebo 0,0%) și la 2,2% dintre pacienții β -talasemie cărora li s-a administrat luspatercept (placebo 1,8%). În studiile clinice, toate evenimentele au fost de Gradul 1 și niciunul nu a dus la oprirea administrării.

Evenimente tromboembolice

Evenimentele tromboembolice (incluzând tromboza venoasă profundă, tromboza venoasă portală, accidentul vascular cerebral ischemic și embolia pulmonară) au apărut la 3,6% dintre pacienții cu β -talasemie cărora li s-a administrat luspatercept (placebo 0,9%). Toate evenimentele au fost raportate la pacienții cărora li se efectuase splenectomie și care prezentau cel puțin un factor de risc suplimentar. Nu s-a observat nicio diferență cu privire la ETE între brațele cu luspatercept și placebo la pacienții cu SMD. Vezi pct. 4.4.

Imunogenitate

În studiile clinice privind SMD, o analiză efectuată la 260 de pacienți cu SMD care au fost tratați cu luspatercept și care au fost evaluabili din punct de vedere al anticorpilor anti-luspatercept au indicat că 23 (8,8%) de pacienți cu SMD au avut rezultat pozitiv la testul pentru anticorpi anti-luspatercept

emergenți terapeutic, incluzând 9 (3,5%) pacienți cu SMD care prezentau anticorpi neutralizanti împotriva luspatercept.

În studiile clinice privind β -talasemia, o analiză efectuată la 284 de pacienți cu β -talasemie care au fost tratați cu luspatercept și care erau evaluabili din punct de vedere al prezenței anticorpilor anti-luspatercept a indicat că 4 (1,4%) pacienți cu β -talasemie au avut rezultat pozitiv la testul pentru anticorpi anti-luspatercept emergenți terapeutic, incluzând 2 (0,7%) pacienți cu β -talasemie care prezentau anticorpi neutralizanti împotriva luspatercept.

Concentrația serică de luspatercept a avut tendința de a scădea în prezența anticorpilor neutralizanti. Nu au fost raportate reacții de hipersensibilitate sistemice severe pentru pacienții cu anticorpi anti-luspatercept. Nu a existat nicio asociere între reacțiile de tip hipersensibilitate sau reacțiile la locul injectiei și prezența anticorpilor anti-luspatercept.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu luspatercept poate provoca creșterea valorilor Hb peste nivelul dorit. În cazul unei supradoze, tratamentul cu luspatercept trebuie întârziat până când Hb este ≤ 11 g/dl.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Preparate antianemice, alte preparate antianemice, Codul ATC: B03XA06.

Mecanism de acțiune

Luspatercept, un medicament de maturizare eritroidiană, este o proteină de fuziune recombinantă care se leagă de anumiți liganzi din superfamilia factorilor β de creștere transformatori (TGF- β). Prin legarea la liganzi endogeni specifici (de exemplu, GDF-11, activină B), luspatercept inhibă semnalizarea Smad2/3, ceea ce duce la maturizarea eritroidiană prin diferențierea precursorilor eritroidieni de stadiu tardiv (normoblaști) în măduva osoasă. Semnalizarea Smad2/3 este anormal de crescută în modelele de boală caracterizate prin eritropoieză inefficientă, adică SMD și β -talasemie, și în măduva osoasă a pacienților cu SMD.

Eficacitate și siguranță clinică

Sindroame mielodisplazice

Eficacitatea și siguranța luspatercept au fost evaluate într-un studiu de fază 3, multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, MEDALIST (ACE-536-MDS-001) la pacienți adulți cu anemie care necesitau transfuzii de eritrocite (≥ 2 unități/8 săptămâni) din cauza SMD cu risc foarte scăzut, scăzut sau intermediar conform Sistemului internațional de atribuire a scorului de prognostic, revizuit (IPSS-R), cu sideroblaști inelari ($\geq 15\%$). Era necesar ca pacienților să li se fi administrat anterior tratament cu un agent de stimulare a eritropoiezei (erythropoiesis-stimulating agent, ESA), la care să fi avut un răspuns inadecvat, pentru a fi ineligibili pentru ESA (s-a stabilit că este puțin probabil să răspundă la tratamentul cu ESA cu eritropoetină serică (EPO) > 200 U/l) sau ca aceștia să fi avut intoleranță la tratamentul cu ESA. Pacienții cu SMD cu deleție 5q (del5q) au fost excluși din studiu.

Pacienții din ambele brațe au fost tratați timp de 24 de săptămâni, apoi au continuat tratamentul dacă au demonstrat beneficii clinice și absența progresiei bolii. Regimul orb al studiului a fost ridicat pentru

analize atunci când tuturor pacienților li se administrase tratament timp de cel puțin 48 de săptămâni sau când aceștia au întrerupt tratamentul.

Au fost randomizați în total 229 de pacienți pentru a li se administra luspatercept 1,0 mg/kg (n=153) sau placebo (n=76) subcutanat o dată la 3 săptămâni. Un număr total de 128 (83,7%) și respectiv 68 (89,5%) de pacienți cărora li s-a administrat luspatercept și placebo au finalizat 24 de săptămâni de tratament. Un număr total de 78 (51%) și respectiv 12 (15,8%) pacienți cărora li s-a administrat luspatercept și placebo au finalizat 48 de săptămâni de tratament. A fost permisă ajustarea dozei până la 1,75 mg/kg. Doza a putut fi întârziată sau redusă, în funcție de nivelul Hb. Toți pacienții au fost eligibili pentru a primi cea mai bună îngrijire de susținere (best supportive care, BSC), care includea transfuzii de eritrocite, agenți de chelare a fierului, utilizarea de antibiotice, terapie antivirală și antifungică și asistență nutrițională, după cum era necesar. Caracteristicile inițiale importante ale bolii la pacienții cu SMD din studiul ACE-536-MDS-001 sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4. Caracteristici inițiale la pacienții cu SMD cu <5% blaști medulari în studiul ACE-536-MDS-001

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Date demografice		
Vârsta^a (ani)		
Mediana (min, max)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
Categorii de vârstă, n (%)		
<64 ani	29 (19,0)	16 (21,1)
65-74 ani	72 (47,1)	29 (38,2)
≥75	52 (34,0)	31 (40,8)
Sex, n (%)		
Bărbat	94 (61,4)	50 (65,8)
Femeie	59 (38,6)	26 (34,2)
Rasa, n (%)		
Afro-americană	1 (0,7)	0 (0,0)
Albă	107 (69,9)	51 (67,1)
Nu sunt colectate sau raportate	44 (28,8)	24 (31,6)
Altele	1 (0,7)	1 (1,3)
Caracteristicile bolii		
Categorii EPO (U/l) serică^b, n (%)		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
Între 200 și 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Lipsă	1 (0,7)	0
Feritină serică (μg/l)		
Mediana (min, max)	1089,2 (64, 5968)	1122,1 (165, 5849)
Categoria conform clasificării IPSS-R a riscului, n (%)		
Foarte scăzut	18 (11,8)	6 (7,9)
Scăzut	109 (71,2)	57 (75,0)
Intermediar	25 (16,3)	13 (17,1)
Altele	1 (0,7)	0
Încărcătura transfuziilor de eritrocite la momentul inițial/la 8 săptămâni^c, n (%)		
≥ 6 unități	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 și < 8 unități	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 și < 12 unități	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 unități	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 unități	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 și < 6 unități	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 unități	46 (30,1)	20 (26,3)

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Hemoglobină^d (g/dl) Mediana (min, max)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
SF3B1, n (%)		
Cu mutații	149 (92,2)	65 (85,5)
Fără mutații	12 (7,8)	10 (13,2)
Lipsă	0	1 (1,3)

EPO=eritropoetină; IPSS-R=Sistem internațional de atribuire a scorului de prognostic

^a Timpul de la diagnosticul inițial de SMD a fost definit ca numărul de ani de la data diagnosticării inițiale până la data consimțământului informat.

^b Valoarea inițială a EPO a fost definită drept cea mai mare valoare EPO în decurs de 35 de zile de la prima doză de medicament de studiu.

^c Colectată timp de 16 săptămâni înainte de randomizare.

^d Valoarea inițială a hemoglobinei a fost definită ca ultima valoare măsurată la sau înainte de data administrării primei doze de produs investigațional (PI). După aplicarea regulii de 14/3 zile, valoarea inițială a Hb a fost definită ca cea mai scăzută valoare a Hb din ultimele 35 de zile înainte de administrarea primei doze de PI.

Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate mai jos.

Tabelul 5. Rezultatele de eficacitate la pacienții cu SMD în studiul ACE-536-MDS-001

Criteriul final de evaluare	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Criteriul final de evaluare principal		
• RBC-TI ≥ 8 săptămâni (Săptămâna 1-24) Numărul de respondenți (rata de răspuns %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Diferența de risc frecvență privind rata de răspuns (ÎÎ 95%)	24,56 (14,48, 34,64)	
Raportul probabilităților (ÎÎ 95%) ^a	5065 (2278, 11259)	
valoarea p ^a	< 0,0001	
Criterii finale de evaluare secundare importante		
• RBC-TI ≥ 12 săptămâni (Săptămânile 1-24) Numărul de respondenți (rata de răspuns %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Diferența de risc frecvență privind rata de răspuns (ÎÎ 95%)	20,00 (10,92, 29,08)	
Raportul probabilităților (ÎÎ 95%) ^a	5071 (2002, 12844)	
valoarea p ^a	0,0002	
• RBC-TI ≥ 12 săptămâni (Săptămâni 1-48) Numărul de respondenți (rata de răspuns %) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
• Diferența de risc frecvență privind rata de răspuns (ÎÎ 95%)	21,37 (11,23, 31,51)	
Raportul probabilităților (ÎÎ 95%) ^a	4045 (1827, 8956)	
valoarea p ^a	0,0003	
Frecvența evenimentului transfuzional ^c		
• Săptămânile 1-24 Interval rată de transfuzie (ÎÎ 95%)	6,26 (5,56, 7,05)	9,20 (7,98, 10,60)
Risc relativ comparativ cu placebo	0,68 (0,58, 0,80)	
• Săptămânile 25-48 Interval rată de transfuzie (ÎÎ 95%)	6,27 (5,47, 7,19)	8,72 (7,40, 10,28)
Risc relativ comparative cu placebo	0,72 (0,60, 0,86)	

Criteriul final de evaluare	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Unități de transfuzie RBC^c		
• Săptămânile 1-24 Încărcătura transfuziilor la momentul inițial <6 unități/8 săptămâni LS mediu (SE) ÎI 95% pentru LS mediu	7,2 (0,58) 6,0, 8,3	12,8 (0,82) 11,1, 14,4
Diferența LS mediu (SE) (luspatercept comparativ cu placebo) ÎI 95% pentru diferența LS mediu	-5,6 (1,01) -7,6, -3,6	
Încărcătura transfuziilor la momentul inițial ≥6 unități/8 săptămâni LS mediu (SE) ÎI 95% pentru LS mediu	18,9 (0,93) 17,1, 20,8	23,7 (1,32) 21,1, 26,4
Diferența LS mediu (SE) (luspatercept comparativ cu placebo) ÎI 95% pentru diferența LS mediu	-4,8 (1,62) -8,0, -1,6	
• Săptămânile 25-48 Încărcătura transfuziilor la momentul inițial <6 unități/8 săptămâni LS mediu (SE) ÎI 95% pentru LS mediu	7,5 (0,57) 6,3, 8,6	11,8 (0,82) 10,1, 13,4
Diferența LS mediu (SE) (luspatercept comparativ cu placebo) ÎI 95% pentru diferența LS mediu	-4,3 (1,00) -6,3, -2,3	
Încărcătura transfuziilor la momentul inițial ≥6 unități/8 săptămâni LS mediu (SE) ÎI 95% pentru LS mediu	19,6 (1,13) 17,4, 21,9	22,9 (1,60) 19,7, 26,0
Diferența LS mediu (SE) (luspatercept comparativ cu placebo) ÎI 95% pentru diferența LS mediu	-3,3 (1,96) -7,1, 0,6	

RBC-TI: Independență de transfuzii de eritrocite; ÎI: interval de încredere

^a Test stratificat Cochran-Mantel-Haenszel pentru încărcătura medie a transfuziilor la momentul inițial (≥ 6 unități *comparativ cu* < 6 unități la 8 săptămâni) și scor IPSS-R inițial (foarte scăzut sau scăzut *comparativ cu* intermediar).

^b După vizita de evaluare a bolii din Săptămâna 25, pacienții care nu mai aveau beneficii de pe urma tratamentului l-au întrerupt; puțini pacienți cărora li s-a administrat placebo au contribuit la datele pentru evaluarea la momentul ulterior comparativ cu cei cărora li s-a administrat luspatercept (n=12 și, respectiv, n=78).

^c Analiza post-hoc în funcție de încărcătura transfuziilor la momentul inițial.

Un efect de tratament al luspaterceptului față de placebo a fost observat în toate subgrupele analizate utilizând independența de transfuzii ≥12 săptămâni (în perioada Săptămâna 1 până la Săptămâna 24), inclusiv pacienți cu nivel de EPO endogen ridicat la momentul inițial (200-500 U/l) (23,3% *comparativ cu* 0%, analiză explorativă).

Sunt disponibile numai date limitate pentru grupul cu încărcătura transfuziei de ≥ 8 unități/8 săptămâni. Siguranța și eficacitatea la pacienții cu o încărcătura a transfuziei de > 12 unități/8 săptămâni nu au fost stabilite.

Tabel 6. Rezultatele eficienței exploratorii la pacienți cu MDS în ACE-536-MDS-001

Punct final	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
mHI-E^a		
• Săptămânile 1-24		
Numărul de respondenți (rata de răspuns %)	81 (52,9)	9 (11,8)
(Î 95%)	(44,72, 61,05)	(5,56, 21,29)
Reducerea transfuziilor de eritrocite de 4 unități/8 săptămâni, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Creștere medie a hemoglobinei $\geq 1,5$ g/dl timp de 8 săptămâni, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• Săptămânile 1-48		
Numărul de respondenți (rata de răspuns %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(Î 95%)	(50,59, 66,71)	(9,43, 27,47)
Reducerea transfuziilor de eritrocite de 4 unități/8 săptămâni, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Creștere medie a hemoglobinei $\geq 1,5$ g/dl timp de 8 săptămâni, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
Modificarea medie de la momentul inițial a valorii medii a feritinei serice cu calcularea în funcție de momentul inițial (populație ITT)		
Modificare medie față de momentul inițial a valorii medii a feritinei serice în Săptămânile 9 până la 24 ($\mu\text{g/l}$) ^b		
LS mediu (SE)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
Î 95% pentru LS mediu	-82,9, 102,7	71,2, 308,8
Comparație tratament (Luspatercept comparativ cu placebo)^c		
Diferența LS mediu (SE)	-180,1 (65,81)	
Î 95% pentru diferența LS mediu	-309,8, -50,4	

mHI-E = ameliorare hematologică modificată – eritroide. Proporția de pacienți care îndeplinesc criteriile HI-E conform criteriilor Grupului de lucru internațional (IWG) din 2006, susținute pe o perioadă de 56 de zile consecutive în perioada de tratament indicată. Pentru pacienții cu o încărcătură inițială a transfuziilor de eritrocite ≥ 4 unități/8 săptămâni, mHI-E a fost definită ca o reducere a transfuziilor de eritrocite de cel puțin 4 unități/8 săptămâni. Pentru pacienții cu o încărcătură inițială a transfuziilor de eritrocite < 4 unități/8 săptămâni, mHI-E a fost definită ca o creștere medie a Hb $\geq 1,5$ g/dl timp de 8 săptămâni în absența transfuziilor de eritrocite.

^b Dacă un subiect nu are o valoare a feritinei serice în intervalul post-inițial determinat, feritina serică este scăzută din valoarea inițială.

^c Analiza covarianței a fost utilizată pentru a compara diferența de tratament dintre grupuri (inclusiv valoarea p nominală), cu modificările feritinei serice ca variabilă dependentă, grupul de tratament (2 niveluri) ca factor și valoarea feritinei serice la momentul inițial ca covariantă, stratificată la în funcție de nevoia de transfuzie de RBC inițială (≥ 6 unități comparativ cu < 6 unități de RBC la 8 săptămâni) și scorul IPSS-R inițial (foarte scăzut sau scăzut comparativ cu intermediar).

Durata mediană a celei mai lungi perioade de independență de transfuzii de eritrocite (RBC-TI) în rândul respondenților din grupul de tratament cu luspatercept a fost de 30,6 săptămâni.

62,1% (36/58) dintre respondenții la luspatercept la care s-a obținut RBC-TI ≥ 8 săptămâni de la Săptămâna 1-24 au avut 2 sau mai multe episoade de RBC-TI la momentul analizei.

β -talasemie

Eficacitatea și siguranța luspatercept au fost evaluate într-un studiu de fază 3, multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) la pacienți adulți cu anemie asociată β -talasemiei, care necesită transfuzii de eritrocite (6-20 unități de eritrocite/24 de săptămâni) fără nicio perioadă fără transfuzii > 35 de zile în perioada respectivă.

Pacienții din ambele brațe de tratament, cu luspatercept și placebo au fost tratați timp de cel puțin 48 și maximum 96 de săptămâni. După renunțarea la regimul orb, pacienții cu administrare de placebo au putut efectua transferul încrucișat la luspatercept.

Au fost randomizați în total 336 de pacienți adulți pentru a li se administra subcutanat luspatercept 1,0 mg/kg (n=224) sau placebo (n=112) o dată la 3 săptămâni. Era permisă titrarea dozei până la 1,25 mg/kg. Doza a putut fi întârziată sau redusă, în funcție de nivelul Hb. Toți pacienții au fost eligibili pentru a li se administra BSC, care includea transfuzii de eritrocite, agenți chelare a fierului, utilizarea de antibiotice, terapie antivirală și antifungică și asistență nutrițională, după caz. Studiul a exclus pacienții cu hemoglobină S/ β -talasemie sau alfa (α)-talasemie sau care prezentau insuficiențe majore ale organelor (boală hepatică, boală cardiacă, boală pulmonară, insuficiență renală). De asemenea, au fost excluși pacienții cu TVP sau accident vascular cerebral recente sau utilizare recentă a terapiei cu ESA, imunosupresoare sau hidroxiuree. Caracteristicile inițiale importante ale bolii la pacienții cu β -talasemie din studiul ACE-536-B-THAL-001 sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7. Caracteristicile inițiale la pacienții cu β -talasemie din studiul ACE-536-B-THAL-001

	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
Date demografice		
Vârsta (ani)		
Mediana (min, max)	30,0 (18, 66)	30,0 (18, 59)
Categorii de vârstă, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 și ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Sex, n (%)		
Bărbat	92 (41,1)	49 (43,8)
Femeie	132 (58,9)	63 (56,3)
Rasa, n (%)		
Asiatică	81 (36,2)	36 (32,1)
Afro-americană	1 (0,4)	0
Albă	122 (54,5)	60 (53,6)
Nu sunt colectate sau raportate	5 (2,2)	5 (4,5)
Altele	15 (6,7)	11 (9,8)
Caracteristicile bolii		
Prag pretransfuzional al Hb^a, perioadă introductivă de 12 săptămâni (g/dl)		
Mediana (min, max)	9,30 (4,6, 11,4)	9,16 (6,2, 11,5)
Încărcătura transfuziilor la momentul inițial 12 săptămâni		
Mediana (min, max) (unități/12 săptămâni) (Săptămâna -12 până la Ziua 1)	6,12 (3,0, 14,0)	6,27 (3,0, 12,0)
Gruparea mutației genei de β-talasemie, n (%)		
β^0/β^0	68 (30,4)	35 (31,3)
Non- β^0/β^0	155 (69,2)	77 (68,8)
Lipsă ^b	1 (0,4)	0

^a Pragul pretransfuzional al hemoglobinei pe 12 săptămâni a fost definit ca media tuturor nivelurilor pretransfuzie documentate ale hemoglobinei pentru un subiect în perioada de 12 săptămâni anterioară Zilei 1 din Ciclul 1.

^b Categoria „lipsă” include pacienți din populație pentru care nu era disponibil niciun rezultat pentru parametrul menționat.

S-a renunțat la regimul orb pentru analize al studiului atunci când toți pacienții au efectuat cel puțin 48 de săptămâni de tratament sau au oprit tratamentul.

Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate mai jos.

Tabelul 8. Rezultatele de eficacitate la pacienții cu β -talasemie în studiul ACE-536-B-THAL-001

Criteriul final de evaluare	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
Reducere $\geq 33\%$ față de momentul inițial a încărcăturii transfuziilor de eritrocite cu o reducere de cel puțin 2 unități timp de 12 săptămâni consecutive în comparație cu intervalul de 12 săptămâni anterior tratamentului		
Criteriu final de evaluare primar – Săptămânile 13-24	48 (21,4)	5 (4,5)
Diferența proporțiilor (ÎI 95%) ^a	17,0 (10,4, 23,6)	
valoarea p ^b	< 0,0001	
Săptămânile 37-48	44 (19,6)	4 (3,6)
Diferența proporțiilor (ÎI 95%) ^a	16,1 (9,8, 22,3)	
valoarea p ^b	< 0,0001	
Reducere $\geq 50\%$ față de momentul inițial a încărcăturii transfuziilor de eritrocite cu o reducere de cel puțin 2 unități timp de 12 săptămâni consecutive în comparație cu intervalul de 12 săptămâni anterior tratamentului		
Săptămânile 13-24	17 (7,6)	2 (1,8)
Diferența proporțiilor (ÎI 95%) ^a	5,8 (1,6, 10,1)	
valoarea p ^b	0,0303	
Săptămânile 37-48	23 (10,3)	1 (0,9)
Diferența proporțiilor (ÎI 95%) ^a	9,4 (5,0, 13,7)	
valoarea p ^b	0,0017	

ÎI: interval de încredere.

^a Diferența de proporții (luspatercept + BSC – placebo + BSC) și ÎI 95% estimate pe baza testului exact necondiționat.

^b Valoare P din testul stratificat Cochran Mantel-Haenszel pe zone geografice.

Rezultate exploratorii

Tabel 9. Rezultate exploratorii privind eficacitatea la pacienții cu β -talasemie în ACE-536-B-THAL-001

Punct final	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
Reducere $\geq 33\%$ față de momentul inițial a încărcăturii transfuziilor de RBC cu o reducere de cel puțin 2 unități timp de 12 săptămâni consecutive în comparație cu intervalul de 12 săptămâni anterior tratamentului		
Oricare perioade consecutive de 12 săptămâni*	158 (70,5)	33 (29,5)
Diferența proporțiilor (ÎI 95%) ^a	41,1 (30,7, 51,4)	
Oricare perioade consecutive de 24 săptămâni*	92 (41,1)	3 (2,7)
Diferența proporțiilor (ÎI 95%) ^a	38,4 (31,3, 45,5)	
Reducere $\geq 50\%$ față de momentul inițial a încărcăturii transfuziilor de eritrocite cu o reducere de cel puțin 2 unități timp de 12 săptămâni consecutive în comparație cu intervalul de 12 săptămâni anterior tratamentului		
Orice perioade consecutive de 12 săptămâni*	90 (40,2)	7 (6,3)
Diferența proporțiilor (ÎI 95%) ^a	33,9 (26,1, 41,8)	
Orice perioade consecutive de 24 de săptămâni*	37 (16,5)	1 (0,9)
Diferența proporțiilor (ÎI 95%) ^a	15,6 (10,5, 20,8)	

Punct final	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
Modificarea medie de la momentul inițial a celor mai mici pătrate pentru încărcătura transfuziilor (unități de eritrocite/48 de săptămâni)		
Săptămânile 1 până la 48		
Media celor mai mici pătrate	-4,67	+1,16
Diferența dintre mediile celor mai mici pătrate (luspatercept-placebo) (Î 95%) ^b	-5,83 (-7,01, -4,6)	
Săptămânile 49 până la 96		
Media celor mai mici pătrate	-5,66	+2,19
Diferența dintre mediile celor mai mici pătrate (luspatercept-placebo) (Î 95%) ^b	-7,84 (-14,44, -1,25)	

Î: interval de încredere.

^a Diferența proporțiilor (luspatercept + BSC – placebo + BSC) și Î 95% estimate pe baza testului exact necondiționat.

^b Estimările sunt bazate pe modelul ANCOVA, cu regiunile geografice și încărcătura transfuziilor la momentul inițial utilizate drept covariabile

S-a observat o reducere a valorilor medii ale feritinei serice față de momentul inițial în grupul cu luspatercept în comparație cu o creștere în grupul cu administrare de placebo la Săptămâna 48 (-233,51 $\mu\text{g/l}$ versus +114,28 $\mu\text{g/l}$) care a dus la o diferență medie a celor mai mici pătrate pentru tratament de -347,8 $\mu\text{g/l}$ și $p < 0,0001$ (Î 95%: -516,95, -178,65).

La 80,4% (127/158) dintre respondenții la luspatercept la care s-a obținut o reducere de cel puțin 33% a încărcăturii transfuziei în timpul oricărui interval consecutiv de 12 săptămâni s-au obținut 2 sau mai multe episoade de răspuns la momentul analizei.

Copii și adolescenți

Sindroame mielodisplazice

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Reblozyl la toate subgrupele de copii și adolescenți în sindroamele mielodisplazice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

β -talasemie

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor cu Reblozyl la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu vârsta peste 6 ani în β -talasemie (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

La voluntari sănătoși și pacienți, luspatercept este absorbit lent după administrarea subcutanată, $C_{\max}$ în ser fiind observată adesea la aproximativ 7 zile după administrarea dozei la toate nivelurile de doză. Analiza de farmacocinetică (FC) populațională sugerează că absorbția luspatercept în circulație este liniară în intervalul dozelor studiate, iar absorbția nu este afectată semnificativ de locul injecției subcutanate (partea superioară a brațului, coapsă sau abdomen). Variabilitatea interindividuală a ASC a fost de aproximativ 38% la pacienții cu SMD și 36% la pacienții cu β -talasemie.

Distribuție

La dozele recomandate, valoarea medie a volumului aparent de distribuție a fost de 9,68 l pentru pacienții cu SMD și 7,08 l pentru pacienții cu β -talasemie. Volumul mic de distribuție indică faptul că prezența luspatercept este limitată în principal în lichidele extracelulare, în concordanță cu masa sa moleculară mare.

Metabolizare

Se preconizează că luspatercept va fi catabolizat în aminoacizi prin procesul general de degradare a proteinelor.

Eliminare

Nu se preconizează ca luspatercept să fie excretat în urină din cauza masei sale moleculare mari care depășește pragul de excludere pentru filtrarea glomerulară. La dozele recomandate, valoarea medie a clearance-ului aparent total a fost de 0,516 l/zi pentru pacienții cu SMD și 0,437 l/zi pentru pacienții cu β -talasemie. Timpul mediu de înjumătățire în ser a fost de aproximativ 13 zile pentru pacienții cu SMD și 11 zile pentru pacienții β -talasemie.

Liniaritate/Non-liniaritate

Creșterea $C_{\max}$ și a ASC ale luspatercept în ser este aproximativ proporțională cu creșterile dozei de la 0,125 la 1,75 mg/kg. Clearance-ul luspatercept a fost independent de doză sau timp.

Atunci când se administrează o dată la trei săptămâni, concentrația serică de luspatercept ajunge la starea de echilibru după 3 doze, cu un raport de acumulare de aproximativ 1,5.

Răspunsul hemoglobinei

La pacienții cărora li s-au administrat < 4 unități de transfuzie de eritrocite în intervalul de 8 săptămâni anterior studiului, Hb a crescut în decurs de 7 zile de la inițierea tratamentului, iar creșterea a fost corelată cu timpul pentru atingerea $C_{\max}$ a luspatercept. Cea mai mare creștere medie a Hb a fost observată după prima doză, cu creșteri suplimentare mai mici observate după dozele ulterioare. Valorile Hb au revenit la valoarea inițială la aproximativ 6 până la 8 săptămâni de la ultima doză (0,6 până la 1,75 mg/kg). Expunerea în creștere a concentrației serice de luspatercept (ASC) a fost asociată cu o creștere mai mare a Hb la pacienții cu SMD sau β -talasemie.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Analiza de FC populațională pentru luspatercept a inclus pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 95 de ani, cu o vârstă mediană de 72 de ani pentru pacienții cu SMD și de 32 de ani pentru pacienții cu β -talasemie. Nu s-a constatat nicio diferență semnificativă clinic în ceea ce privește ASC sau clearance-ul în cadrul grupelor de vârstă (< 65, 65-74 și ≥ 75 ani pentru pacienții cu SMD; 18-23, 24-31, 32-41 și 42-66 ani pentru pacienții cu β -talasemie).

Insuficiență hepatică

Analiza de FC populațională pentru luspatercept a inclus pacienți cu funcție hepatică normală (BIL, ALT și AST $\leq$ LSN; N = 207), insuficiență hepatică ușoară (BIL > 1 – 1,5 x LSN și ALT sau AST > LSN; N = 160), insuficiență hepatică moderată (BIL > 1,5 – 3 x LSN, orice ALT sau AST; N = 138) sau insuficiență hepatică severă (BIL > 3 x LSN, orice ALT sau AST; N = 40) conform criteriilor pentru disfuncție hepatică ale Institutului Național pentru Cancer. Nu s-au observat efecte ale categoriilor funcției hepatice, ale valorilor crescute ale enzimelor hepatice (ALT sau AST, până la 3 x LSN) și ale valorilor totale crescute ale BIL (4 - 246 μ mol/l) asupra clearance-ului luspatercept. Nu s-a constatat nicio diferență semnificativă clinic privind valoarea medie a $C_{\max}$ și ASC la starea de echilibru în cadrul grupurilor aferente funcției hepatice. Datele de FC sunt insuficiente pentru pacienții cu valori ale enzimelor hepatice (ALT sau AST) ≥ 3 x LSN.

Insuficiență renală

Analiza de FC populațională pentru luspatercept a inclus pacienți cu funcție renală normală (RFG ≥ 90 ml/min/1,73 m²; N = 315), insuficiență renală ușoară (RFG 60 până la 89 ml/min/1,73 m²; N = 171) sau insuficiență renală moderată (RFG 30 până la 59 ml/min/1,73 m²; N = 59). Nu s-a constatat nicio diferență semnificativă clinic privind valoarea medie a $C_{\max}$ și ASC la starea de echilibru în cadrul grupurilor aferente funcției renale. Nu sunt disponibile date de FC pentru pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min/1,73 m²) sau boală renală în stadiu final.

Alți factori intrinseci

Următoarele caracteristici populaționale nu au un efect semnificativ clinic asupra ASC sau clearance-ului luspatercept: sexul și rasa (asiatică *versus* albă).

Următoarele caracteristici ale bolii inițiale nu au avut un efect semnificativ clinic asupra clearance-ului luspatercept: valoarea serică a eritropoetinei, încărcătura transfuziilor de eritrocite, sideroblastii inelari din SMD, genotipul de β -talasemie ($\beta 0/\beta 0$ *versus* non- $\beta 0/\beta 0$) și splenectomia.

Volumul de distribuție și clearance-ul luspatercept au crescut odată cu creșterea greutății corporale, susținând schema de administrare a dozelor pe bază de greutate corporală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate după o doză unică și doze repetate

După administrarea repetată de luspatercept la șobolan, toxicitățile au inclus: glomerulonefrită membrano-proliferativă; congestie, necroză și/sau mineralizare a glandelor suprarenale; vacuolarea și necroza hepatocelulară; mineralizarea stomacului glandular și mase cardiace și pulmonare scăzute, fără constatări histologice asociate. S-a reținut o observație clinică a membrelor din spate/labelor picioarelor tumefiate în mai multe studii la șobolan și iepure (incluzând studii de toxicitate juvenilă și reproductivă). La un șobolan tânăr, aceasta s-a corelat histopatologic cu formarea de oase noi, fibroză și inflamație. S-a observat, de asemenea, glomerulonefrită membrano-proliferativă la maimuțe. Toxicitățile suplimentare la maimuțe au inclus: degenerarea vasculară și infiltratele inflamatorii la nivelul plexului coroid.

Pentru studiul de toxicitate de 6 luni, studiul cu durata cea mai lungă la maimuțe, nivelul fără efecte adverse observate (NOAEL) a fost de 0,3 mg/kg (de 0,3 ori expunerea clinică la 1,75 mg/kg o dată la 3 săptămâni). La șobolan nu s-a identificat un NOAEL, iar nivelul efectelor adverse cele mai mici observate (LOAEL) în studiul de 3 luni la șobolan a fost de 1 mg/kg (de 0,9 ori expunerea clinică la 1,75 mg/kg o dată la 3 săptămâni).

Carcinogeneză și mutageneză

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate și mutagenitate cu luspatercept. S-au observat neoplazii hematologice la 3 dintre cei 44 de șobolani examinați în grupul cu doza cea mai crescută (10 mg/kg) în cadrul studiului cu dovezi definitive privind toxicitatea juvenilă. Apariția acestor tumori la animalele tinere este neobișnuită și nu poate fi exclusă relația cu luspatercept. La doza de 10 mg/kg la care s-a observat tumorile, expunerea reprezintă un multiplu de aproximativ 4 ori al expunerii estimate la o doză clinică de 1,75 mg/kg o dată la trei săptămâni.

Nu s-au observat alte leziuni proliferative sau preneoplazice, care să poată fi atribuite luspatercept, la nicio specie din alte studii de siguranță non-clinică efectuate cu luspatercept, incluzând studiul de 6 luni la maimuțe.

Fertilitate

În cadrul unui studiu privind fertilitatea la șobolan, administrarea luspatercept la femele în doze mai mari decât cea mai mare doză recomandată în prezent la om a redus numărul mediu de corpi luteali, implantări și embrioni viabili. Nu s-au observat astfel de efecte atunci când expunerea la animale a fost de 1,5 ori mai mare decât expunerea clinică. Efectele asupra fertilității la femelele de șobolan au fost reversibile după o perioadă de recuperare de 14 săptămâni.

Administrarea de luspatercept la masculii de șobolan la doze mai mari decât cea mai mare doză recomandată în prezent la om nu a avut efecte adverse asupra organelor reproductive masculine sau asupra capacității acestora de a se împerechea și produce embrioni viabili. Cea mai mare doză testată la șobolanii masculi a determinat o expunere de aproximativ 7 ori mai mare decât expunerea clinică.

Dezvoltarea embrio-fetală (EFD)

S-au efectuat studii de toxicologie privind dezvoltarea embrio-fetală (studii de stabilire a intervalului și studii cu dovezi definitive) la femele gestante de șobolan și iepure. În studiile cu dovezi definitive

au fost administrate doze de până la 30 mg/kg sau 40 mg/kg de două ori pe perioada organogenezei. Luspatercept a fost un agent cu toxicitate selectivă asupra dezvoltării (femela nu este afectată; fătul este afectat) la șobolan și un agent cu toxicitate asupra dezvoltării fătului (femela și fătul afectați) la iepure. S-au observat efecte embrionfetale la ambele specii, care au inclus reduceri ale numărului de fetuși vii și ale greutateii corporale fetale, creșteri ale resorbțiilor, pierderii post-implantare și variațiilor scheletice, precum și, la fetușii iepurilor, malformații ale coastelor și vertebrelor. La ambele specii s-au observat efecte ale luspatercept în studii EFD la cea mai mică doză testată, 5 mg/kg, care corespunde unei expunerii estimate la șobolan și iepure de aproximativ 2,7 și respectiv 5,5 ori mai mare decât expunerea clinică estimată.

Dezvoltare prenatală și postnatală

Într-un studiu privind dezvoltarea prenatală și postnatală, cu niveluri de doză de 3, 10 sau 30 mg/kg administrate o dată la 2 săptămâni de la ziua gestațională (ZG) 6 până la ziua postnatală (ZPN) 20, constatările adverse la toate dozele au fost reprezentate de greutate corporale mai scăzute ale puilor F₁ la ambele sexe la naștere, pe durata alăptării și după întărcare (ZPN 28); greutate corporale mai scăzute în timpul perioadei timpurii de preîmperechere (Săptămâna 1 și 2) la femelele F₁ (efecte adverse numai la 30 mg/kg/doză) și greutate corporale mai scăzute la masculii F₁ în timpul perioadelor de preîmperechere, împerechere și postîmperechere; și constatări microscopice la nivelul rinichilor la puii F₁. În plus, descoperirile neadverse au inclus maturizarea sexuală întârziată la masculii la 10 și 30 g/kg/doză. Întârzierea creșterii și constatările adverse la nivelul rinichilor la generații F₁ au împiedicat stabilirea unui NOAEL pentru toxicitatea generală și toxicitatea privind dezvoltarea la F₁. Cu toate acestea, nu a existat niciun efect asupra indicilor comportamentali, parametrilor fertilității sau ai reproducerii la niciun nivel al dozei, la niciunul dintre sexe, prin urmare, s-a considerat că NOAEL pentru evaluări comportamentale, fertilitate și funcția de reproducere la animalele F₁ este de 30 mg/kg/doză. Luspatercept este transferat prin placenta femelelor de șobolan și iepure gestante și este excretat în laptele șobolanilor alăptați.

Toxicitate juvenilă

Într-un studiu la șobolani tineri, luspatercept a fost administrat din ziua postnatală (ZPN) 7 până la ZPN 91 la 0, 1, 3 sau 10 mg/kg. Multe dintre descoperirile observate în studiile de toxicitate după doze repetate la șobolani adulți s-au repetat și la șobolani tineri. Aceste descoperiri au inclus glomerulonefrita la nivelul rinichilor, hemoragie/congestie, necroză și mineralizare a glandei suprarenale, mineralizarea mucoasei în stomac, greutate cardiacă mai scăzută și tumefierea membrelor din spate/labelor picioarelor. Descoperirile legate de luspatercept, unice pentru șobolani tineri, au inclus atrofie tubară/hipoplazie a măduvei interne a rinichiului, întârzieri ale vârstei medii de maturizare sexuală la masculii, efecte asupra performanței de reproducere (indici inferiori privind împerecherea) și scăderi non-adverse ale densității minerale osoase la masculii și femelele de șobolan. Efectele asupra performanței funcției de reproducere au fost observate după o perioadă de recuperare mai mare de 3 luni, ceea ce sugerează un efect permanent. Deși nu a fost examinată reversibilitatea atrofiei/hipoplaziei tubare, aceste efecte sunt considerate, de asemenea, ireversibile. Au fost observate efecte adverse asupra rinichilor și sistemului reproducător la niveluri de expunere relevante clinic, dar și la cea mai mică doză testată și, prin urmare, nu a fost posibilă stabilirea unui NOAEL. În plus, s-au observat neoplazii hematologice la 3 dintre cei 44 de șobolani examinați în grupul cu doza cea mai crescută (10 mg/kg). Aceste constatări sunt considerate toate riscuri potențiale la pacienții copii și adolescenți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric monohidrat (E330)

Citrat de sodiu (E331)

Polisorbat 80

Sucroză

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani.

După reconstituire

Atunci când se păstrează în recipientul original, stabilitatea chimică și fizică în uz a medicamentului reconstituit a fost demonstrată timp de până la 8 ore la temperatura camerei ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) sau până la 24 de ore la temperaturi de $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în uz înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi de $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Nu congelați soluția reconstituită.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

A nu se congela.

A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Reblozyl 25 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Flacon de 3 ml din sticlă de tip I cu un înveliș interior hidrofob, închis cu un dop din cauciuc bromobutilic și sigiliu din aluminiu, cu capac detașabil galben din polipropilenă.

Reblozyl 75 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Flacon de 3 ml din sticlă de tip I cu un înveliș interior hidrofob, închis cu un dop din cauciuc bromobutilic și sigiliu din aluminiu, cu capac detașabil portocaliu din polipropilenă.

Mărimea ambalajului: 1 flacon

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reblozyl trebuie reconstituit cu mișcări ușoare înainte de administrare. Trebuie evitată agitarea agresivă.

Reconstituirea produsului

Reblozyl este furnizat sub formă de pulbere liofilizată pentru reconstituire înainte de utilizare. La reconstituirea Reblozyl trebuie utilizată numai apă pentru preparate injectabile (API).

Trebuie reconstituit numărul adecvat de flacoane de Reblozyl pentru a obține doza dorită. Pentru reconstituire trebuie utilizată o seringă cu gradații adecvate pentru a asigura administrarea dozei corecte.

Pentru reconstituire trebuie respectate următoarele etape:

1. Îndepărtați capacul colorat de pe flacon și ștergeți gura flaconului cu un șervețel cu alcool sanitar.
2. Reblozyl 25 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Adăugați în flacon 0,68 ml de apă pentru preparate injectabile folosind o seringă cu gradatie adecvată și direcționând cu ajutorul unui ac curgerea pe pulberea liofilizată. Lăsați să stea un minut. Fiecare flacon de 25 mg cu doză unică va furniza cel puțin 0,5 ml de luspatercept 50 mg/ml.

Reblozyl 75 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Adăugați în flacon 1,6 ml de apă pentru preparate injectabile folosind o seringă cu gradatie adecvată și direcționând cu ajutorul unui ac curgerea pe pulberea liofilizată. Lăsați să stea un minut. Fiecare flacon de 75 mg cu doză unică va furniza cel puțin 1,5 ml de luspatercept 50 mg/ml.
3. Aruncați acul și seringă utilizate pentru reconstituire. Nu le utilizați pentru injecția subcutanată.
4. Rotiți ușor flaconul cu o mișcare circulară timp de 30 de secunde. Opriți rotirea și lăsați flaconul să stea în poziție verticală timp de 30 de secunde.
5. Inspectați flaconul pentru a detecta eventuala prezență a pulberii nedizolvate în soluție. Dacă se observă pulbere nedizolvată, repetați pasul 4 până când pulberea este complet dizolvată.
6. Întoarceți flaconul cu capul în jos și rotiți-l ușor într-o poziție răsturnată timp de 30 de secunde. Aduceți flaconul înapoi în poziție verticală și lăsați-l să stea timp de 30 de secunde.
7. Repetați pasul 6 de încă șapte ori pentru a asigura reconstituirea completă a materialului pe părțile laterale ale flaconului.
8. Inspectați vizual soluția reconstituită, înainte de administrare. Atunci când este amestecată corespunzător, soluția reconstituită de Reblozyl este o soluție incoloră până la ușor gălbuie, limpede până la ușor opalescentă, care nu conține particule străine vizibile. A nu se utiliza în cazul în care se observă părți de produs nedizolvat sau particule străine.
9. Dacă soluția reconstituită nu este utilizată imediat, vezi pct. 6.3 pentru condițiile de păstrare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări 25 iunie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

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

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

O versiune actualizată a PMR se va depune la termenul stabilit de CHMP.

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Reblozyl în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să stabilească de comun acord cu autoritatea națională competentă conținutul și formatul programului educațional, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care este pus pe piață Reblozyl, toți profesioniștii din domeniul sănătății care intenționează să prescrie Reblozyl vor primi pachetul de informare pentru profesioniștii din domeniul sănătății, care conține următoarele:

1. Informații referitoare la locul unde se găsește cel mai recent RCP;
2. Lista de verificare pentru profesioniștii din domeniul sănătății;
3. Cardul pacientului (doar pentru femei aflate la vârsta fertilă).

Lista de verificare pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Lista de verificare pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie utilizată înainte de începerea tratamentului, la fiecare administrare, iar ulterior la intervale regulate, când se efectuează urmărirea. Lista de verificare pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:

- Informațiile privind studiile pe animale care arată toxicitatea reproductivă și embrio-fetală a luspaterceptului și din acest motiv, este contraindicat în timpul sarcinii.
- Memento că luspaterceptul este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficiente.
- Nevoia de a oferi consiliere înainte de începerea tratamentului și în mod regulat după aceea privind riscul teratogen al luspaterceptului și acțiunile minime necesare pentru reducerea la minimum a acestui risc.
- Trebuie să se efectueze un test de sarcină și medical prescriptor trebuie să verifice rezultatul negativ înainte de începerea tratamentului. Trebuie să fie repetat la intervale potrivite.
- Pacienții trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu luspatercept.
- În timpul tratamentului, femeile nu trebuie să rămână gravide. Dacă o femeie rămâne gravidă sau dorește să rămână gravidă, tratamentul cu luspatercept trebuie întrerupt. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu luspatercept și timp de cel puțin 3 luni după întreruperea tratamentului cu luspatercept.
- Nevoia de a oferi consiliere în caz de sarcină și evaluarea rezultatelor sarcinii.
- Dacă apare o sarcină în timpul tratamentului sau în decurs de 3 luni de la întreruperea tratamentului cu luspatercept, reamintiți pacientului că sarcina trebuie să fie raportată profesionistului din domeniul sănătății, autorității naționale competente și/sau Celgene folosind adresa de e-mail locală sau vizitând adresa URL furnizată în material, indiferent dacă se observă sau nu rezultate nedorite.

Cardul pacientului (doar pentru femei aflate la vârsta fertilă)

Cardul pacientului urmează să fie înmănat femeilor aflate la vârsta fertilă de către profesionistul din domeniul sănătății în momentul începerii tratamentului. Profesionistul din domeniul sănătății trebuie să solicite femeilor aflate la vârsta fertilă să confirme că au asupra lor Cardul pacientului înainte de fiecare administrare ulterioară și să le pună la dispoziție carduri suplimentare, după cum este necesar. Cardul pacientului trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:

- Nevoia obținerii unui rezultat negativ la testul de sarcină efectuat înainte de începerea tratamentului cu luspatercept la femeile aflate la vârsta fertilă.
- Nevoia ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă foarte eficientă în timpul tratamentului cu luspatercept și timp de cel puțin 3 luni după întrerupere.

- Nevoia de a raporta medicului orice sarcină presupusă sau confirmată care apare în timpul tratamentului și în decurs de 3 luni de la întreruperea tratamentului.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Reblozyl 25 mg pulbere pentru soluție injectabilă
luspatercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține luspatercept 25 mg. După reconstituire, fiecare ml de soluție conține luspatercept 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric monohidrat (E330), citrat de sodiu (E331), polisorbat 80, sucroză, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă.

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela. A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1452/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

REBLOZYL 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Reblozyl 25 mg pulbere pentru soluție injectabilă
luspatercept
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Reblozyl 75 mg pulbere pentru soluție injectabilă
luspatercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține luspatercept 75 mg. După reconstituire, fiecare ml de soluție conține luspatercept 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric monohidrat (E330), citrat de sodiu (E331), polisorbat 80, sucroză, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă.

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela. A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1452/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

REBLOZYL 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Reblozyl 75 mg pulbere pentru soluție injectabilă
luspatercept
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Reblozyl 25 mg pulbere pentru soluție injectabilă **Reblozyl 75 mg pulbere pentru soluție injectabilă** luspatercept

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Reblozyl și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Reblozyl
3. Cum se administrează Reblozyl
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Reblozyl
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Reblozyl și pentru ce se utilizează

Reblozyl conține substanța activă luspatercept. Este utilizat pentru:

Sindroame mielodisplazice

Sindroamele mielodisplazice (SMD) sunt o colecție de mai multe tulburări diferite ale sângelui și măduvei osoase.

- Globulele roșii din sânge devin anormale și nu se dezvoltă corespunzător.
- Pacienții pot avea un număr de semne și simptome, inclusiv un număr scăzut de globule roșii din sânge (anemie) și pot necesita transfuzii de globule roșii din sânge. Reblozyl este utilizat la adulți cu anemie provocată de SMD, care au nevoie de transfuzii de globule roșii din sânge. Este utilizat la adulți care au luat deja sau nu pot lua alte tratamente cu eritropoietină.

Beta-talasemie

β -talasemia este o problemă a sângelui care este transmisă genetic.

- Aceasta afectează producția de hemoglobină.
- Pacienții pot avea un număr de semne și simptome, inclusiv un număr scăzut de globule roșii din sânge (anemie) și pot necesita transfuzii de globule roșii din sânge.

Reblozyl este utilizat la adulți cu β -talasemie care au nevoie de transfuzii de globule roșii din sânge.

Cum funcționează Reblozyl

Reblozyl îmbunătățește capacitatea organismului dumneavoastră de a produce globule roșii. Globulele roșii din sânge conțin hemoglobină, o proteină care transportă oxigenul în organism. Pe măsură ce organismul produce mai multe globule roșii, nivelul de hemoglobină din sângele dumneavoastră crește.

Administrarea de Reblozyl reduce necesitatea transfuziilor de globule roșii din sânge.

- Transfuziile regulate de sânge pot provoca niveluri de fier anormal de crescute în sânge și în diferite organe ale corpului. Acest lucru poate fi periculos în timp.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Reblozyl

Nu utilizați Reblozyl

- dacă sunteți alergic la luspatercept sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți gravidă (vezi pct. privind Sarcina)

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă:

- sunteți un pacient cu β -talasemie și vi s-a scos splina. Este posibil să prezentați un risc mai mare de a vi se forma un cheag de sânge. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre alți factori de risc posibili care vă pot crește riscul – aceștia includ:
 - terapie de substituție hormonală sau
 - un cheag de sânge prezentat anteriorMedicul dumneavoastră poate utiliza măsuri preventive sau medicamente pentru a reduce probabilitatea de a vă apărea un cheag de sânge.
- ați avut vreodată tensiune arterială crescută – aceasta deoarece Reblozyl o poate crește. Tensiunea dumneavoastră arterială va fi verificată înainte de a vi se administra Reblozyl și pe parcursul tratamentului.

Teste de rutină

Vi se va efectua o analiză de sânge înainte de fiecare doză din acest medicament. Acest lucru se datorează faptului că medicul dumneavoastră trebuie să se asigure că nivelul dumneavoastră de hemoglobină este adecvat pentru a vi se administra tratamentul.

Dacă aveți probleme la rinichi, medicul dumneavoastră poate efectua teste suplimentare.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Reblozyl împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina

- A nu se utiliza acest medicament în timpul sarcinii și timp de cel puțin 3 luni înainte de a rămâne gravidă. Reblozyl poate dăuna copilului nenăscut.
- Medicul dumneavoastră va lua măsuri pentru efectuarea unui test de sarcină înainte de a începe tratamentul.
- Dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Alăptarea

- Nu alăptați atunci când utilizați acest medicament și timp de 3 luni după ultima doză. Nu se cunoaște dacă acesta trece în laptele mamei.

Contracepția

- Trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu Reblozyl și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele contraceptive care pot fi potrivite pentru dumneavoastră în timp ce utilizați acest medicament.

Fertilitatea

Dacă sunteți femeie, acest medicament poate provoca probleme de fertilitate. Acest lucru vă poate afecta capacitatea de a avea un copil. Înainte de utilizare, adresați-vă medicul dumneavoastră pentru recomandări.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să vă simțiți obosit, amețit sau să aveți stare de leșin în timp ce utilizați Reblozyl. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți niciun fel de ustensile sau utilaje și contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Reblozyl conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează Reblozyl

Înainte de a vi se administra acest medicament, medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge și va decide că aveți nevoie de Reblozyl.

Reblozyl va fi administrat printr-o injecție sub piele (subcutanat).

Cât de mult vi se va administra

Doza se bazează pe greutatea dumneavoastră – în kilograme. Injecțiile vă vor fi administrate de un medic, o asistentă medicală sau un alt profesionist din domeniul sănătății.

- Doza inițială recomandată este de 1,0 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală.
- Această doză trebuie administrată o dată la trei săptămâni.
- Medicul dumneavoastră va verifica progresul și vă poate modifica doza dacă este necesar.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza tensiunea arterială în timp ce utilizați Reblozyl.

Sindroame mielodisplazice

Doza unică maximă este de 1,75 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală.

Beta-talasemie

Doza unică maximă este de 1,25 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală.

Dacă omiteți o doză

Dacă omiteți o injecție cu Reblozyl sau o programare este întârziată, vi se va administra o injecție cu Reblozyl cât mai curând posibil. Apoi doza dumneavoastră va fi administrată în continuare conform prescripției – cu cel puțin 3 săptămâni între doze.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă manifestați vreuna dintre următoarele reacții adverse:

- dificultăți la mers sau vorbire, amețală, pierderea echilibrului și a coordonării, amorțeală sau paralizie la nivelul feței, piciorului sau brațului (adesea pe o parte a corpului), vedere încețoșată. Acestea toate pot fi simptomele unui accident vascular cerebral.
- cheaguri de sânge
- umflarea zonei din jurul ochilor, feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului
- reacții alergice
- erupții trecătoare pe piele

Alte reacții adverse includ:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecție la nivelul pieptului
- dificultăți de respirație sau senzație de lipsă de aer
- infecție a tractului urinar
- amețală, durere de cap
- diaree, senzație de rău (greață)
- durere la nivelul spatelui, articulațiilor sau al oaselor
- senzație de oboseală sau slăbiciune

Reacții adverse frecvente (pot afecta 1 până la 10 persoane):

- simptome de gripă
- leșin, senzație de învârtire
- tensiune arterială crescută fără simptome asociate sau asociată cu durere de cap
- înroșire, arsuri și durere la locul injecției (reacții la locul injecției)
- valoare mare a acidului uric din sânge (evidențiat în teste)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacții adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Reblozyl

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoane nedeschise: A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

După prima deschidere și reconstituire, Reblozyl trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, atunci când este păstrat în cutia originală, medicamentul reconstituit poate fi păstrat timp de până la 8 ore la temperatura camerei ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) sau până la 24 de ore la 2°C - 8°C.

Nu congelați soluția reconstituită.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Reblozyl

- Substanța activă este luspatercept. Fiecare flacon conține luspatercept 25 mg sau 75 mg. După reconstituire, fiecare ml de soluție conține luspatercept 50 mg.
- Ceilalți excipienți sunt acid citric monohidrat (E330), citrat de sodiu (E331), polisorbat 80, sucroză, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

Cum arată Reblozyl și conținutul ambalajului

Reblozyl este o pulbere pentru soluție injectabilă de culoare albă până la aproape albă. Reblozyl este furnizat în flacoane din sticlă conținând luspatercept 25 mg sau 75 mg.

Fiecare ambalaj conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, denumirea comercială și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.

Păstrarea produsului

Flacon nedeschis

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

Soluție reconstituită

Atunci când se păstrează în cutia originală, stabilitatea chimică și fizică în uz a medicamentului reconstituit a fost demonstrată timp de până la 8 ore la temperatura camerei ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) sau până la 24 de ore la temperaturi de $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în uz înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi de $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Nu congelați soluția reconstituită.

Calcularea dozei

Doza totală, conform greutatei pacientului (kg), poate fi calculată după cum urmează:

Doza totală (mg) = Doza (mg) x greutatea pacientului (kg) o dată la trei săptămâni.

Instrucțiuni de reconstituire

Reblozyl este furnizat sub formă de pulbere liofilizată pentru reconstituire cu apă pentru preparate injectabile (API). Pentru reconstituire trebuie utilizată o seringă cu gradații adecvate pentru a asigura administrarea dozei corecte. Vezi Tabelul 1.

Tabelul 1. Tabel de reconstituire a Reblozyl

Concentrația	Cantitatea de apă pentru preparate injectabile necesară pentru reconstituire	Concentrație postreconstituire (valoare nominală)
Flacon de 25 mg	0,68 ml	50 mg/ml (0,5 ml)
Flacon de 75 mg	1,6 ml	50 mg/ml (1,5 ml)

1. Îndepărtați capacul colorat de pe flacon și ștergeți gura flaconului cu un șervețel cu alcool sanitar.
2. Adăugați în flacon apă pentru preparate injectabile folosind o seringă cu gradație adecvată și direcționând cu ajutorul unui ac curgerea pe pulberea liofilizată. Lăsați să stea un minut.
3. Aruncați acul și seringă utilizate pentru reconstituire. Nu le utilizați pentru injecția subcutanată.
4. Rotiți ușor flaconul cu o mișcare circulară timp de 30 de secunde. Opriți rotirea și lăsați flaconul să stea în poziție verticală timp de 30 de secunde.
5. Inspectați flaconul pentru a detecta eventuala prezență a pulberii nedizolvate în soluție. Dacă se observă pulbere nedizolvată, repetați pasul 4 până când pulberea este complet dizolvată.
6. Întoarceți flaconul cu capul în jos și rotiți-l ușor într-o poziție răsturnată timp de 30 de secunde. Aduceți flaconul înapoi în poziție verticală și lăsați-l să stea timp de 30 de secunde.
7. Repetați pasul 6 de încă șapte ori pentru a asigura reconstituirea completă a materialului pe părțile laterale ale flaconului.
8. Inspectați vizual soluția reconstituită, înainte de administrare. Atunci când este amestecată corespunzător, soluția reconstituită de Reblozyl este o soluție incoloră până la ușor gălbuie, limpede până la ușor opalescentă, care nu conține particule străine vizibile. A nu se utiliza în cazul în care se observă părți de produs nedizolvat sau particule străine.
9. Dacă soluția reconstituită nu este utilizată imediat, vezi pct. *Păstrarea produsului* de mai sus.

Mod de administrare

Dacă soluția reconstituită de Reblozyl a fost refrigerată, scoateți-o de la frigider cu 15-30 de minute înainte de injectare, pentru a o lăsa să ajungă la temperatura camerei. Acest lucru va face ca injectarea să fie mai confortabilă.

Volumul maxim recomandat de medicament per loc de injectare este de 1,2 ml. Dacă este necesar un volum mai mare de 1,2 ml, volumul total de Reblozyl trebuie divizat în injecții de volum similar și

administrat în locuri separate. Reconstituiți numărul adecvat de flacoane de Reblozyl pentru a obține doza dorită.

Injectați Reblozyl subcutanat în partea superioară a brațului, coapsă sau abdomen.

Dacă sunt necesare mai multe injecții, utilizați o nouă seringă și un nou ac pentru fiecare injecție subcutanată. Eliminați orice cantitate neutilizată. Nu administrați mai mult de o doză dintr-un flacon.

Eliminare

Eliminați orice medicament neutilizat sau material rezidual în conformitate cu reglementările locale.