

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Reblozyl 25 mg prášek pro injekční roztok

Reblozyl 75 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Reblozyl 25 mg prášek pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje luspaterceptum 25 mg. Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku luspaterceptum 50 mg.

Reblozyl 75 mg prášek pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje luspaterceptum 75 mg. Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku luspaterceptum 50 mg.

Luspatercept (luspaterceptum) je vyráběn v buňkách vaječníků čínského křečika (CHO) pomocí technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok (prášek pro injekci).

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Reblozyl je indikován u dospělých k léčbě anemie se závislostí na transfuzích v důsledku myelodysplastického syndromu (*myelodysplastic syndrome*, MDS) velmi nízkého, nízkého a středního rizika (viz bod 5.1).

Přípravek Reblozyl je indikován u dospělých k léčbě anemie související s beta-talasemií se závislostí na transfuzích a beta-talasemií bez závislosti na transfuzích (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Reblozyl má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou hematologických onemocnění.

Dávkování

Před každým podáním přípravku Reblozyl se má u pacientů vyšetřit hladina hemoglobinu (Hb). V případě, že je před podáním dávky léčivého přípravku podána transfuze červených krvinek (*red blood cell*, RBC), musí se pro účely dávkování použít hladina Hb před transfuzí.

Doporučená počáteční dávka přípravku Reblozyl je 1,0 mg/kg podávaná jednou za 3 týdny.

- *Myelodysplastický syndrom*

Doporučené požadované rozmezí hladiny Hb je 10 až 12 g/dl. Zvýšení dávky při nedostatečné odpovědi je uvedeno níže.

Tabulka 1: Zvýšení dávky při nedostatečné odpovědi

Dávka 1 mg/kg	Zvýšení dávky
Pokud pacient po nejméně 2 po sobě následujících dávkách 1,0 mg/kg: • není nezávislý na RBC transfuzi, nebo • hladina Hb nedosáhne hodnoty ≥ 10 g/dl a zvýšení hladiny Hb je < 1 g/dl	• Dávka má být zvýšena na 1,33 mg/kg
Dávka 1,33 mg/kg	Zvýšení dávky
Pokud pacient po nejméně 2 po sobě následujících dávkách 1,33 mg/kg: • není nezávislý na RBC transfuzi, nebo • hladina Hb nedosáhne hodnoty ≥ 10 g/dl a zvýšení hladiny Hb je < 1 g/dl	• Dávka má být zvýšena na 1,75 mg/kg

Dávka se nemá zvyšovat častěji než po 6 týdnech (2 podání) a nemá překročit maximální dávku 1,75 mg/kg každé 3 týdny. Dávka se nemá snižovat bezprostředně po odložení dávky.

U pacientů s hladinou Hb > 9 g/dl před dávkou, kteří dosud nedosáhli nezávislosti na transfuzích, může být zapotřebí vyšší dávka, o které rozhodne lékař: nelze vyloučit riziko zvýšení Hb nad cílovou mez při současném podání transfuze.

Pokud u pacienta dojde ke ztrátě léčebné odpovědi (tj. nezávislosti na transfuzích), dávka se má zvýšit o jednu úroveň dávky (viz tabulka 2).

- *β -talasemie se závislostí na transfuzích*

U pacientů, u nichž nedojde k dosažení odpovědi definované jako snížení transfuzní zátěže RBC alespoň o třetinu po ≥ 2 po sobě následujících dávkách (6 týdnů), při počáteční dávce 1,0 mg/kg, se má dávka zvýšit na 1,25 mg/kg. Dávka se nemá zvyšovat nad maximální dávku 1,25 mg/kg každé 3 týdny.

Pokud u pacienta dojde ke ztrátě léčebné odpovědi (pokud transfuzní zátěž RBC znovu vzroste po prvotní odpovědi), dávka se má zvýšit o jednu úroveň dávky (viz tabulka 3).

- *β -talasemie bez závislosti na transfuzích*

U pacientů, u nichž nedojde k dosažení nebo udržení odpovědi definované jako zvýšení hladiny Hb oproti výchozí hodnotě před podáním dávky o ≥ 1 g/dl po ≥ 2 po sobě následujících dávkách (6 týdnů) při stejné velikosti dávky (při absenci transfuzí, tj. nejméně 3 týdny po poslední transfuzi), se má dávka zvýšit o jednu úroveň dávky (viz tabulka 3). Dávka nemá přesáhnout maximální dávku 1,25 mg/kg každé 3 týdny.

Navýšení na další úroveň dávky

Níže jsou uvedeny navýšení na další úroveň dávky na základě současné dávky.

Tabulka 2: Navýšení na další úroveň dávky při MDS

Současná dávka	Zvýšená dávka
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

Tabulka 3: Navýšení na další úroveň dávky při β -talasemii

Současná dávka	Zvýšená dávka
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

* Platí pouze pro β -talasemii bez závislosti na transfuzích.

Snížení dávky a odložení dávky

V případě zvýšení hladiny Hb > 2 g/dl v průběhu 3 týdnů bez podání transfuze, ve srovnání s hladinou Hb při předchozí dávce, se má dávka přípravku Reblozyl snížit o jednu úroveň dávky.

Pokud hladina Hb bez transfuzí zůstává ≥ 12 g/dl po dobu alespoň 3 týdnů, dávka se má odložit, dokud hladina Hb nebude $\leq 11,0$ g/dl. Pokud také současně dojde k rychlému zvýšení hladiny Hb oproti hladině Hb při předchozí dávce (> 2 g/dl během 3 týdnů bez transfuze), po odložení dávky je třeba zvážit snížení dávky o jednu úroveň.

Dávka se nemá snižovat pod 0,8 mg/kg (při MDS nebo β -talasemii se závislostí na transfuzích) a pod 0,6 mg/kg (při β -talasemii bez závislosti na transfuzích).

Níže jsou uvedeny snížené dávky během léčby luspaterceptem.

Tabulka 4: Snížená dávka při MDS

Současná dávka	Snížená dávka
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tabulka 5: Snížená dávka při β -talasemii

Současná dávka	Snížená dávka
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

* Platí pouze pro β -talasemii bez závislosti na transfuzích.

Úprava dávky v důsledku nežádoucích účinků

Pokyny pro přerušení podávání nebo snížení dávky v případě nežádoucích účinků souvisejících s léčbou luspaterceptem jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6: Pokyny k úpravě dávky

Nežádoucí účinky související s léčbou*	Pokyny k dávkování
Nežádoucí účinky 2. stupně (viz bod 4.8) včetně hypertenze 2. stupně (viz body 4.4 a 4.8)	- Přerušete léčbu - Začněte znovu podávat předchozí dávku, jakmile se nežádoucí účinky zmírní nebo vymizí.
Hypertenze ≥ 3 . stupně (viz body 4.4 a 4.8)	- Přerušete léčbu - Začněte znovu podávat sníženou dávku podle pokynů pro snižování dávky, jakmile se krevní tlak upraví.

Nežádoucí účinky související s léčbou*	Pokyny k dávkování
Jiné přetrvávající nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně (viz bod 4.8)	• Přerušte léčbu • Začněte znovu podávat předchozí dávku nebo sníženou dávku podle pokynů pro snižování dávky, jakmile se nežádoucí účinky zmírní nebo vymizí.
Extramedulární hematopoetická (<i>extramedullary haemopoiesis</i> , EMH) tkáň způsobující závažné komplikace (viz body 4.4 a 4.8)	• Ukončete léčbu

* 1. stupeň: mírné; 2. stupeň: středně těžké; 3. stupeň: těžké; a 4. stupeň: život ohrožující.

Vynechané dávky

V případě vynechaného nebo opožděného plánovaného podání léčby má být přípravek Reblozyl podán pacientovi co nejdříve a dávkování má pokračovat podle předepsaného dávkování s odstupem nejméně 3 týdnů mezi dávkami.

Pacienti se ztrátou léčebné odpovědi

Pokud pacienti ztratí odpověď na léčbu přípravkem Reblozyl, mají být posouzeny příčinné faktory (např. krvácení). Pokud jsou vyloučeny obvyklé příčiny ztráty hematologické odpovědi, má se zvážit zvýšení dávky, jak je popsáno pro příslušné indikace léčby (viz tabulka 2 a tabulka 3).

Ukončení léčby

Léčba přípravkem Reblozyl se má ukončit, pokud se u pacientů neprojeví snížení transfuzní zátěže (u pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích) nebo zvýšení hladiny Hb oproti výchozí hodnotě bez transfuzí (u pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích) nebo snížení transfuzní zátěže včetně nulového zvýšení hladiny Hb oproti výchozí hodnotě (u pacientů s MDS) po 9 týdnech léčby (3 dávky) při maximální dávce, pokud není nalezeno žádné alternativní vysvětlení pro selhání odpovědi (např. krvácení, chirurgický zákrok, jiná souběžná onemocnění) nebo pokud se kdykoliv objeví nepříjemná toxicita.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U přípravku Reblozyl není nutná úprava počáteční dávky (viz bod 5.2). U pacientů s β -talasemií ve věku ≥ 60 let jsou k dispozici omezené údaje.

Porucha funkce jater

U pacientů s hladinou celkového bilirubinu (BIL) $>$ horní hranice normálních hodnot (*upper limit of normal*, ULN) a/nebo alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) $< 3 \times$ ULN (viz bod 5.2) není nutná úprava počáteční dávky.

Pro pacienty s ALT nebo AST $\geq 3 \times$ ULN nebo s poruchou funkce jater ≥ 3 . stupně podle obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) nelze poskytnout žádná konkrétní doporučení pro dávkování vzhledem k nedostatečným údajům (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (individuální odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] od 30 do 89 ml/min) není nutná úprava počáteční dávky.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (individuální eGFR < 30 ml/min) nelze poskytnout žádná konkrétní doporučení pro dávkování vzhledem k nedostatečným klinickým údajům (viz bod 5.2). U pacientů s poruchou funkce ledvin při zahájení léčby byla zaznamenána vyšší expozice (viz bod 5.2). Proto mají být tyto pacienti pečlivě sledováni z hlediska nežádoucích účinků a podle toho má být upravena dávka (viz tabulka 6).

Pediatrická populace

Použití přípravku Reblozyl v indikaci pro myelodysplastický syndrom u pediatrické populace ani jeho použití u pediatrických pacientů mladších 6 let s β -talasemií není relevantní.

Bezpečnost a účinnost přípravku Reblozyl u pediatrických pacientů ve věku od 6 do < 18 let nebyly u β -talasemie stanoveny. Neklinické údaje viz bod 5.3.

Způsob podání

Pro subkutánní podání.

Po rekonstituci se má roztok přípravku Reblozyl podat injekcí subkutánně do horní části paže, stehna nebo břicha. Přesný celkový objem dávky rekonstituovaného roztoku potřebný pro pacienta se vypočte a pomalu nasaje z jednodávkové injekční lahvičky (lahviček) do injekční stříkačky.

Doporučený maximální objem léčivého přípravku na jedno injekční místo je 1,2 ml. Pokud je vyžadováno více než 1,2 ml, celkový objem se má rozdělit do samostatných injekcí obdobného objemu a aplikovat na různá místa ve stejné anatomické oblasti, ale na opačných stranách těla.

Pokud je potřeba několik injekcí, musí se pro každou subkutánní injekci použít nová injekční stříkačka a jehla. Z injekční lahvičky se nemá podávat více než jedna dávka.

Pokud byl roztok přípravku Reblozyl po rekonstituci chlazený, je nutné jej z chladničky vyjmout 15-30 minut před injekcí, aby dosáhl pokojové teploty. Díky tomu bude injekce příjemnější.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství (viz bod 4.6).
- Pacienti, jejichž stav vyžaduje léčbu omezující růst EMH tkáně (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Tromboembolické příhody

U pacientů s β -talasemií byly tromboembolické příhody (*thromboembolic events*, TEE) hlášeny u 3,6 % (8/223) pacientů léčených luspaterceptem během dvojité zaslepené fáze pilotní studie u pacientů se závislostí na transfuzích a u 0,7 % (1/134) pacientů během otevřené fáze pilotní studie u pacientů bez závislosti na transfuzích. Hlášené TEE zahrnovaly hlubokou žilní trombózu (*deep vein thrombosis*, DVT), trombózu portální žíly, plicní embolii, ischemickou cévní mozkovou příhodu a povrchovou tromboflebitidu (viz bod 4.8). Všichni pacienti s TEE byli po splenektomii a měli alespoň jeden další rizikový faktor pro rozvoj TEE (např. trombocytózu v anamnéze nebo souběžné užívání hormonální substituční terapie). Výskyt TEE nesouvisel se zvýšenými hladinami Hb. Potenciální přínos léčby luspaterceptem má být posuzován s ohledem na potenciální riziko TEE u pacientů s β -talasemií se splenektomií a dalšími rizikovými faktory pro vznik TEE. U pacientů s β -talasemií se zvýšeným rizikem se má zvážit tromboprofylaxe podle současných klinických doporučení.

U pacientů s MDS byly TEE hlášeny u 3,9 % (13/335) pacientů léčených luspaterceptem. Hlášené TEE zahrnovaly mozkovou ischemii a cévní mozkovou příhodu u 1,2 % (4/335)

pacientů. Všechny TEE se vyskytly u pacientů s významnými rizikovými faktory (fibrilací síní, cévní mozkovou příhodou nebo srdečním selháním a periferním cévním onemocněním) a nesouvisely se zvýšenou hladinou Hb, trombocytů nebo hypertenzí.

Extramedulární hematopoetická tkáň

U pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích byl pozorován výskyt extramedulární hematopoetické (EMH) tkáně u 3,2 % (10/315) pacientů léčených luspaterceptem v pilotní studii a v dlouhodobé studii návazného sledování. U 1,9 % (6/315) pacientů léčených luspaterceptem se vyskytly příznaky komprese míchy v důsledku EMH tkáně (viz bod 4.8).

U pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích byl pozorován výskyt EMH tkáně u 6,3 % (6/96) pacientů léčených luspaterceptem v pilotní studii. U 1,0 % (1/96) pacientů léčených luspaterceptem se vyskytly příznaky komprese míchy v důsledku EMH tkáně. Během otevřené části studie byla EMH tkáň pozorována u dalších 2 pacientů, celkem tedy u 8/134 (6,0 %) pacientů (viz bod 4.8).

U pacientů s EMH tkání může během léčby dojít ke zhoršení tohoto stavu a komplikacím. Znamky a příznaky se mohou lišit v závislosti na anatomické lokalizaci. Pacienti mají být monitorováni na začátku léčby a v jejím průběhu s ohledem na příznaky a známky výskytu EMH tkáně nebo komplikace vyplývajících z jejího výskytu a mají být léčeni dle klinických doporučení. Léčba luspaterceptem musí být ukončena v případě závažných komplikací způsobených přítomností EMH tkáně.

Zvýšený krevní tlak

V pilotních studiích MDS a β -talasemie měli pacienti léčení luspaterceptem zvýšený systolický a diastolický krevní tlak průměrně do 5 mmHg oproti výchozím hodnotám (viz bod 4.8).

U pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích léčených luspaterceptem byla v prvních 12 měsících léčby pozorována zvýšená incidence hypertenze (viz bod 4.8).

Léčbu lze zahájit pouze v případě, že je krevní tlak adekvátně upraven. Krevní tlak má být sledován před každým podáním luspaterceptu. Dávka luspaterceptu může vyžadovat úpravu nebo její podání může být odloženo a hypertenze má být u pacientů léčena podle současných klinických doporučení (viz tabulka 6 v bodě 4.2). V případě přetrvávající hypertenze nebo exacerbace preexistující hypertenze má být znovu vyhodnocen potenciální přínos léčby přípravkem Reblozyl.

Traumatická zlomenina

U 0,4 % (1/223) pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích léčených luspaterceptem byly zaznamenány traumatické zlomeniny.

U 8,3 % (8/96) pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích léčených luspaterceptem byly zaznamenány traumatické zlomeniny. Pacienti mají být informováni o riziku traumatické zlomeniny.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální klinické studie interakcí. Souběžné použití látek chelatujících železo nemělo žádný vliv na farmakokinetiku luspaterceptu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Reblozyl a ještě nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby přípravkem Reblozyl musí být u žen ve fertilním věku proveden těhotenský test a musí jim být poskytnuta karta pacientky.

Těhotenství

Léčba přípravkem Reblozyl nesmí být zahájena, je-li žena těhotná (viz bod 4.3).

Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání přípravku Reblozyl těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Reblozyl je během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Pokud pacientka otěhotní, musí být podávání přípravku Reblozyl ukončeno.

Kojení

Není známo, zda se luspatercept nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Luspatercept byl detekován v mateřském mléce laktujících potkanů (viz bod 5.3). Vzhledem k neznámým nežádoucím účinkům luspaterceptu u novorozenců/kojenců je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení během léčby přípravkem Reblozyl a na dobu 3 měsíců po poslední dávce nebo přerušit léčbu přípravkem Reblozyl na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku.

Fertilita

Účinek luspaterceptu na fertilitu u lidí není znám. Podle nálezů u zvířat může luspatercept ohrozit ženskou plodnost (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Reblozyl může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Schopnost reagovat při těchto úkonech může být snížena kvůli nebezpečí únavy, vertiga, závratě nebo synkopy (viz bod 4.8). Pacientům proto má být doporučena opatrnost, dokud si nejsou jisti o jakémkoli dopadu na jejich schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

- *Myelodysplastický syndrom*

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léku u pacientů užívajících přípravek Reblozyl (minimálně u 15 % pacientů) byly únava, průjem, nauzea, astenie, závrať, periferní edém a bolest zad. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky léku ≥ 3 . stupně (minimálně u 2 % pacientů) zahrnovaly hypertenzní příhody (12,5 %), synkopy (3,6 %), dyspnoe (2,7 %), únavu (2,4 %) a trombocytopenii (2,4 %). Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky léku (minimálně u 1 % pacientů) byly infekce močových cest (1,8 %), dyspnoe (1,5 %) a bolest zad (1,2 %).

Během prvních 3 měsíců léčby se častěji objevila astenie, únava, nauzea, průjem, hypertenze, dyspnoe, závrať a bolest hlavy.

K přerušení léčby v důsledku nežádoucí příhody došlo u 10,1 % pacientů léčených luspaterceptem. Nejčastějším důvodem vedoucím k přerušení léčby v léčebném ramenu s luspaterceptem byla progresse původního MDS.

K odložení dávky v důsledku hladiny Hb $\geq 12,0$ g/dl před podáním dávky došlo u 24,3 % pacientů léčených luspaterceptem.

- *β-talasemie se závislostí na transfuzích*

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léku u pacientů užívajících přípravky Reblozyl (minimálně u 15 % pacientů) byly bolest hlavy, bolest kostí a bolest kloubů. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem léku ≥ 3 . stupně byla hyperurikemie. Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patřily tromboembolické příhody: hluboká žilní trombóza, ischemická cévní mozková příhoda, trombóza portální žíly a plicní embolie (viz bod 4.4).

Během prvních 3 měsíců léčby se častěji objevila bolest kostí, astenie, únava, závrať a bolest hlavy.

K přerušení léčby v důsledku nežádoucího účinku došlo u 2,6 % pacientů léčených luspaterceptem. Nežádoucími účinky vedoucími k přerušení léčby v léčebném ramenu s luspaterceptem byly bolest kloubů, bolest zad, bolest kostí a bolest hlavy.

- *β-talasemie bez závislosti na transfuzích*

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léku u pacientů užívajících přípravky Reblozyl (minimálně u 15 % pacientů) byly bolest kostí, bolest hlavy, bolest kloubů, bolest zad, prehypertenze a hypertenze. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem ≥ 3 . stupně a nejzávažnějším nežádoucím účinkem (minimálně u 2 % pacientů) byla traumatická zlomenina. Komprese míchy v důsledku EMH tkáně se vyskytla u 1 % pacientů.

Bolest kostí, bolest zad, infekce horních cest dýchacích, bolest kloubů, bolest hlavy a prehypertenze se častěji vyskytovaly během prvních 3 měsíců léčby.

Většina nežádoucích účinků léku nebyla závažná a nevyžadovala ukončení léčby. K ukončení léčby z důvodu nežádoucího účinku došlo u 3,1 % pacientů léčených luspaterceptem. Nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby byly komprese míchy, extramedulární hematopoéza a bolest kloubů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nejvyšší frekvence pro každý z nežádoucích účinků, který byl pozorován a hlášen u pacientů v pivotních studiích MDS a β-talasemie a v dlouhodobé studii návazného sledování, je uvedena v tabulce 7 níže. Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a preferovaných termínů. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 7: Nežádoucí účinky léku (*adverse drug reaction*, ADR) u pacientů léčených přípravkem Reblozyl pro MDS a/nebo β-talasemii ve čtyřech pivotních studiích

Třída orgánových systémů	Preferovaný termín	Frekvence (všechny stupně) u MDS	Frekvence (všechny stupně) u β-talasemie
Infekce a infestace	bronchitida	časté	časté ^a
	infekce močových cest	velmi časté	časté ^a
	infekce dýchacích cest	časté	
	infekce horních cest dýchacích	časté	velmi časté ^a
	chřipka	časté	velmi časté
Poruchy krve a lymfatického systému	extramedulární hematopoéza ^{VI}	není známo ^{VII}	časté
	trombocytopenie	časté	
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivita ^{I, VI}	časté	časté

Třída orgánových systémů	Preferovaný termín	Frekvence (všechny stupně) u MDS	Frekvence (všechny stupně) u β-talasemie
Poruchy metabolismu a výživy	hyperurikemie	časté	časté
	dehydratace	časté	
	snížená chuť k jídlu	časté	
	porucha rovnováhy elektrolytů ^{IX}	velmi časté	
Psychiatrické poruchy	insomnie	časté	velmi časté ^b
	úzkost	časté	časté
	podrážděnost		časté
	stav zmatenosti	časté	
Poruchy nervového systému	závrať	velmi časté	velmi časté
	bolest hlavy	velmi časté	velmi časté
	migréna		časté ^b
	komprese míchy ^{VI}		časté
	synkopa/presynkopa	časté	časté ^a
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo / polohové vertigo	časté	časté ^a
Srdeční poruchy	fibrilace síní	časté	
	srdeční selhání	časté	
Cévní poruchy	prehypertenze		velmi časté ^b
	hypertenze ^{II, VI}	velmi časté	velmi časté
	tachykardie	časté	
	tromboembolické příhody ^{IV, VI}	časté	časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	kašel	velmi časté	
	epistaxe	časté	časté ^b
	dyspnoe ^{VIII}	velmi časté	časté
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha	časté	velmi časté ^b
	břišní diskomfort	časté	
	průjem	velmi časté	velmi časté ^a
	nauzea	velmi časté	velmi časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	hyperhidróza	časté	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	bolest zad	velmi časté	velmi časté
	bolest kloubů ^{VI}	časté	velmi časté
	bolest kostí ^{VI}	časté	velmi časté
	myalgie	časté	
	svalová slabost	časté	
Poruchy ledvin a močových cest	proteinurie		časté ^b
	albuminurie		časté ^b
	poškození ledvin ^X	časté	

Třída orgánových systémů	Preferovaný termín	Frekvence (všechny stupně) u MDS	Frekvence (všechny stupně) u β-talasemie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	bolest na hrudi nesouvisející se srdcem	časté	
	příznaky podobné chřipce	časté	
	únava	velmi časté	velmi časté ^a
	astenie	velmi časté	velmi časté
	reakce v místě vpichu ^{III, VI}	časté	časté
	periferní edém	velmi časté	
Vyšetření	zvýšená hladina alaninaminotransferázy	časté	časté ^V
	zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	časté	velmi časté ^V
	zvýšená hladina bilirubinu v krvi	časté	velmi časté ^V
	zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy	časté	
Poranění, otravy a procedurální komplikace	traumatická zlomenina ^{VI}		časté ^b

Čtyři pilotní studie zahrnují ACE-536-MDS-001 (ESA-refrakterní nebo netolerující MDS), ACE-536-MDS-002 (MDS), ACE-536-B-THAL-001 (β -talasemie se závislostí na transfuzích) a ACE-536-B-THAL-002 (β -talasemie bez závislosti na transfuzích).

^I Hypersenzitivita zahrnuje edém víček, hypersenzitivitu na lék, otok obličeje, periorbitální edém, edém obličeje, angioedém, otok rtů, polékový kožní výsev.

^{II} Hypertenze zahrnuje esenciální hypertenzi, hypertenzi a hypertenzní krizi.

^{III} Reakce v místě vpichu zahrnují erytém v místě vpichu, pruritus v místě vpichu, otok v místě vpichu a vyrážku v místě vpichu.

^{IV} Tromboembolické příhody zahrnují hlubokou žilní trombózu, trombózu portální žíly, ischemickou cévní mozkovou příhodu a plicní embolii.

^V Frekvence je založena na laboratorních hodnotách jakéhokoli stupně.

^{VI} Viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků.

^{VII} Hlášeno pouze v období po uvedení léku na trh.

^{VIII} Dyspnoe zahrnuje námahovou dyspnoe ve studii ACE-536-MDS-002.

^{IX} Porucha rovnováhy elektrolytů zahrnuje poruchy metabolismu kostí, vápníku, hořčíku a fosforu a stavy související s poruchou rovnováhy elektrolytů a tekutin.

^X ADR zahrnuje podobné/sdružené termíny.

^a ADR pozorované ve studii ACE-536-B-THAL-001 týkající se β -talasemie se závislostí na transfuzích.

^b ADR pozorované ve studii ACE-536-B-THAL-002 týkající se β -talasemie bez závislosti na transfuzích.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Bolest kostí

Bolest kostí byla hlášena u 2,4 % pacientů s MDS léčených luspaterceptem, přičemž všechny příhody byly 1.–2. stupně.

Bolest kostí byla hlášena u 19,7 % pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích léčených luspaterceptem (placebo 8,3 %), přičemž nejvíce příhod (41/44) bylo 1.-2. stupně a 3 příhody byly 3. stupně. Jedna ze 44 příhod byla závažná a jedna příhoda vedla k ukončení léčby. Bolest kostí byla nejčastější v prvních 3 měsících (16,6 %) ve srovnání se 4.–6. měsícem (3,7 %).

Bolest kostí byla hlášena u 36,5 % pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích léčených luspaterceptem (placebo 6,1 %), přičemž nejvíce příhod (32/35) bylo 1.-2. stupně a 3 příhody byly 3. stupně. Žádný pacient neukončil léčbu z důvodu bolesti kostí.

Bolest kloubů

Bolest kloubů byla hlášena u 7,2 % pacientů s MDS léčených luspaterceptem, přičemž u 0,6 % byla ≥ 3 . stupně.

Bolest kloubů byla hlášena u 19,3 % pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích léčených luspaterceptem (placebo 11,9 %) a vedla k ukončení léčby u 2 pacientů (0,9 %).

Bolest kloubů byla hlášena u 29,2 % pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích léčených luspaterceptem (placebo 14,3 %), přičemž nejvíce příhod (26/28) bylo 1.-2. stupně a 2 příhody byly 3. stupně. Bolest kloubů vedla k ukončení léčby u 1 pacienta (1,0 %).

Hypertenze

U pacientů s MDS a β -talasemií léčených luspaterceptem se zvýšil systolický a diastolický krevní tlak průměrně do 5 mmHg oproti výchozímu stavu, zvýšení nebylo pozorováno u pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Hypertenzní příhody byly hlášeny u 12,5 % pacientů s MDS léčených luspaterceptem (placebo 9,2 %). U 25/335 pacientů (7,5 %) léčených luspaterceptem byly hlášeny hypertenzní příhody 3. stupně (placebo 3,9 %).

Hypertenze byla hlášena u 19,8 % pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích léčených luspaterceptem (placebo 2,0 %). Nejvíce příhod (16/19) bylo 1.-2. stupně a 3 příhody byly 3. stupně (3,1 %) u pacientů léčených luspaterceptem (placebo 0,0 %). U pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích léčených luspaterceptem byla po dobu prvních 8-12 měsíců pozorována zvýšená incidence hypertenze. Viz bod 4.4.

Hypertenze byla hlášena u 8,1 % pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích léčených luspaterceptem (placebo 2,8 %). Viz bod 4.4. Příhody 3. stupně byly hlášeny u 4 pacientů (1,8 %) léčených luspaterceptem (placebo 0,0 %).

Hypersenzitivita

Reakce hypersenzitivního typu zahrnovaly edém víček, hypersenzitivitu na lék, otok obličeje, periorbitální edém, edém obličeje, angioedém, otok rtů, polékový kožní výsev.

Reakce hypersenzitivního typu byly hlášeny u 4,6 % pacientů s MDS (placebo 2,6 %) a všechny příhody byly u pacientů léčených luspaterceptem 1.-2. stupně.

Edém obličeje se vyskytl u 3,1 % pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích (placebo 0,0 %).

Reakce hypersenzitivního typu byly hlášeny u 4,5 % pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích léčených luspaterceptem (placebo 1,8 %) a všechny příhody byly 1.-2. stupně. Hypersenzitivita vedla k ukončení léčby u 1 pacienta (0,4 %).

Reakce v místě vpichu

Reakce v místě vpichu zahrnovaly erytém v místě vpichu, pruritus v místě vpichu, otok v místě vpichu a vyrážku v místě vpichu.

Reakce v místě vpichu byly hlášeny u 3,6 % pacientů s MDS.

Reakce v místě vpichu byly hlášeny u 2,2 % pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích (placebo 1,8 %), všechny příhody byly 1. stupně a žádná nevedla k ukončení léčby.

Reakce v místě vpichu byly hlášeny u 5,2 % pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích (placebo 0,0 %), všechny příhody byly 1. stupně a žádná nevedla k ukončení léčby.

Tromboembolické příhody

TEE zahrnovaly hlubokou žilní trombózu, trombózu portální žíly, ischemickou cévní mozkovou příhodu a plicní embolii.

TEE byly hlášeny u 3,9 % pacientů s MDS (placebo 3,9 %). Hlášené TEE zahrnovaly mozkovou ischemii a cévní mozkovou příhodu u 1,2 % pacientů. Všechny TEE se vyskytly u pacientů s významnými rizikovými faktory (fibrilací síní, cévní mozkovou příhodou nebo srdečním selháním a periferním cévním onemocněním) a nesouvisely se zvýšenou hladinou Hb, trombocytů ani hypertenzí. Viz bod 4.4.

TEE se vyskytly u 3,6 % pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích, kteří dostávali luspatercept (placebo 0,9 %).

V otevřené fázi pilotní studie u β -talasemie bez závislosti na transfuzích se TEE (povrchová tromboflebitida) vyskytly u 0,7 % pacientů.

Všechny TEE byly hlášeny u pacientů, kteří podstoupili splenektomii a měli alespoň jeden další rizikový faktor. Viz bod 4.4.

Extramedulární hematopoetická tkáň

EMH tkáň se vyskytla u 10/315 (3,2 %) pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích, kterým byl podáván luspatercept (placebo 0,0 %). U pěti příhod se jednalo o 1.-2. stupeň, u 4 příhod o 3. stupeň a u 1 příhody o 4. stupeň. U tří pacientů byla léčba ukončena z důvodu EMH tkáně. Viz bod 4.4.

EMH tkáň se vyskytla u 6/96 (6,3 %) pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích, kterým byl podáván luspatercept (placebo 2,0 %). Většinou (5/6) se jednalo o 2. stupeň a u 1 pacienta o 1. stupeň. U jednoho pacienta byla léčba ukončena z důvodu EMH tkáně. Během otevřené části studie byla EMH tkáň pozorována u dalších 2 pacientů, celkem tedy u 8/134 (6,0 %) pacientů. Většinou (7/8) se jednalo o 1.-2. stupeň zvládnutelný dle standardní klinické praxe. U 6/8 pacientů se po vzniku příhody pokračovalo v podávání luspaterceptu. Viz bod 4.4.

EMH tkáň se může také objevit po prodloužené léčbě luspaterceptem (tj. po 96 týdnech).

Komprese míchy

Komprese míchy nebo příznaky spojené s růstem EMH tkáně se vyskytly u 6/315 (1,9 %) pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích, kterým byl podáván luspatercept (placebo 0,0 %). U čtyř pacientů byla léčba ukončena z důvodu příznaků komprese míchy ≥ 3 . stupně.

Komprese míchy kvůli EMH tkáni se vyskytla u 1/96 (1,0 %) pacienta s β -talasemií bez závislosti na transfuzích a s EMH tkání v anamnéze, kterému byl podáván luspatercept (placebo 0,0 %). U tohoto pacienta byla ukončena léčba z důvodu komprese míchy 4. stupně. Viz bod 4.4.

Traumatická zlomenina

Traumatická zlomenina se vyskytla u 1 (0,4 %) pacienta s β -talasemií se závislostí na transfuzích, kterému byl podáván luspatercept (placebo 0,0 %).

Traumatická zlomenina se vyskytla u 8 (8,3 %) pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích, kterým byl podáván luspatercept (placebo 2,0 %), přičemž příhody ≥ 3 . stupně byly hlášeny u 4 pacientů (4,2 %) léčených luspaterceptem a u 1 pacienta (2,0 %), kterému bylo podáváno placebo.

Imunogenita

V klinických studiích u MDS ukázala analýza 395 pacientů s MDS, kteří byli léčeni luspaterceptem a byli hodnotitelní s ohledem na přítomnost protilátek proti luspaterceptu, že 36 (9,1 %) pacientů s MDS mělo pozitivní výsledky na protilátky proti luspaterceptu, které se objevily při léčbě, včetně 18 (4,6 %) pacientů s MDS, kteří měli neutralizující protilátky proti luspaterceptu.

V klinických studiích u β -talasemie se závislostí na transfuzích a β -talasemie bez závislosti na transfuzích ukázala analýza 380 pacientů s β -talasemií, kteří byli léčeni luspaterceptem a byli hodnotitelní s ohledem na přítomnost protilátek proti luspaterceptu, že 7 (1,84 %) pacientů mělo pozitivní výsledky na protilátky proti luspaterceptu, které se objevily při léčbě, včetně 5 (1,3 %) pacientů, kteří měli neutralizující protilátky proti luspaterceptu.

Koncentrace luspaterceptu v séru měla tendenci klesat v přítomnosti protilátek proti luspaterceptu. U pacientů s protilátkami proti luspaterceptu nebyly hlášeny žádné závažné systémové hypersenzitivní reakce. Nebyla zjištěna souvislost mezi reakcemi hypersenzitivního typu nebo reakcemi v místě vpichu a přítomností protilátek proti luspaterceptu. U pacientů, kteří měli protilátky proti luspaterceptu, které se objevily při léčbě, byla vyšší pravděpodobnost, že budou hlásit závažné nežádoucí příhody související s léčbou (69,4 % [25/36] pacientů s protilátkami proti luspaterceptu oproti 45,7 % [164/359] pacientům bez protilátek proti luspaterceptu) nebo nežádoucí příhody 3. nebo 4. stupně související s léčbou (77,8 % [28/36] pacientů s protilátkami proti luspaterceptu oproti 56,8 % [204/359] pacientům bez protilátek proti luspaterceptu) ve srovnání s pacienty bez protilátek proti luspaterceptu v souboru TD MDS.

Ostatní zvláštní populace

Pacienti s MDS bez prstenčitých sideroblastů (RS-)

U pacientů bez prstenčitých sideroblastů (RS-) je vyšší pravděpodobnost výskytu závažných nežádoucích příhod, nežádoucích příhod 5. stupně souvisejících s léčbou, nežádoucích příhod vedoucích k ukončení léčby nebo snížení dávky ve srovnání s pacienty s prstenčitými sideroblasty (RS+). Ve studii ACE-536-MDS-002 vykazovali RS- pacienti vyšší výskyt některých nežádoucích účinků ve srovnání s RS+ pacienty v obou léčebných ramenech. Při porovnání RS podskupin v rameni s luspaterceptem se v podskupině RS- častěji vyskytovaly astenie, nauzea, zvracení, dyspnoe, kašel, tromboembolické příhody, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy a trombocytopenie.

Pacienti s MDS s mutačním statusem SF3B1 - bez mutace

U pacientů s mutačním statusem SF3B1 – bez mutace je vyšší pravděpodobnost výskytu nežádoucích příhod 3. nebo 4. stupně souvisejících s léčbou, závažných nežádoucích příhod, nežádoucích příhod 5. stupně souvisejících s léčbou, nežádoucích příhod vedoucích k ukončení léčby, snížení dávky nebo vynechání dávky ve srovnání s pacienty s mutačním statusem SF3B1 – s mutací. Známé nežádoucí účinky luspaterceptu s frekvencí vyšší o ≥ 3 % v podskupině ramene léčeného luspaterceptem bez mutace SF3B1 zahrnovaly zvracení, dyspnoe a hypertenzi.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Předávkování luspaterceptem může vést ke zvýšení hodnot Hb nad požadovanou hladinu. V případě předávkování se má léčba luspaterceptem odložit, dokud hladina Hb nebude ≤ 11 g/dl.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemika, jiná antianemika, ATC kód: B03XA06.

Mechanismus účinku

Luspatercept, látka působící na maturaci erytroidních buněk, je rekombinantní fúzní protein, který váže vybrané ligandy superrodiny transformujícího růstového faktoru β (*transforming growth factor β* , TGF- β). Vazbou na specifické endogenní ligandy (např. GDF-11, aktivin B) luspatercept inhibuje signalizaci Smad2/3, což vede k maturaci erytroidních buněk prostřednictvím expanze a diferenciaci erytroidních prekursorů v pozdním stadiu (normoblastů) v kostní dřeni, čímž se obnovuje efektivní erytropoéza. Signalizace Smad2/3 je abnormálně vysoká v modelech onemocnění charakterizovaných neúčinnou erytropoézou, tj. MDS a β -talasemie, a v kostní dřeni pacientů s MDS.

Somatické mutace u pacientů s MDS

Luspatercept prokázal klinický přínos a příznivější vlastnosti než epoetin alfa napříč mnoha genomovými mutacemi, které se často vyskytují u MDS s nižším rizikem, s výjimkou mutací genu CBL.

Klinická účinnost a bezpečnost

• *Myelodysplastický syndrom*

Účinnost a bezpečnost luspaterceptu byly hodnoceny v multicentrické, randomizované, otevřené, aktivně kontrolované studii fáze 3 COMMANDS (ACE-536-MDS-002), která porovnávala luspatercept s epoetinem alfa u pacientů s anémií podle revidovaného mezinárodního prognostického skórovacího systému (*International Prognostic Scoring System-Revised*, IPSS-R) s velmi nízkým, nízkým nebo středním rizikem MDS nebo s myelodysplastickou/myeloproliferativní neoplazií s prstenčitými sideroblasty a trombocytózou (MDS/MPN RS-T), kterým nebyla nikdy podávána látka stimulující erytropoézu (*erythropoiesis-stimulating agent*, ESA) (s hladinou endogenního erytropoetinu v séru [sEPO] < 500 U/l), a kteří vyžadovali transfuze červených krvinek. Pro zařazení do studie bylo nutné, aby byla u pacientů potvrzená potřeba 2 až 6 jednotek RBC/8 týdnů po dobu minimálně 8 týdnů bezprostředně předcházejících randomizaci. Pacienti s MDS s delecí 5q (del5q) byli ze studie vyloučeni.

Pacienti byli léčeni nejméně 24 týdnů, pokud se u nich nevyskytla nepřijatelná toxicita, neodvolali souhlas nebo nesplnili jiná kritéria pro ukončení léčby. Léčba pokračovala i po uplynutí 24 týdnů v případě klinického přínosu (definovaného jako snížení transfuzí o ≥ 2 jednotky pRBC / 8 týdnů ve srovnání s výchozí hodnotou) a nepřítomnosti progresu onemocnění. Na základě výsledků těchto posouzení byla léčba buď ukončena a pacient byl zařazen do sledování po ukončení léčby, nebo pokračovala otevřená léčba pacienta (luspaterceptem nebo epoetinem alfa), dokud byla splňována výše uvedená kritéria, nebo dokud se u pacienta neprojevila nepřijatelná toxicita, pacient neodvolal souhlas nebo nesplnil jiná kritéria pro ukončení léčby.

Celkem 363 pacientů bylo randomizováno k subkutánnímu podávání luspaterceptu v dávce 1,0 mg/kg každé 3 týdny (n = 182) nebo epoetinu alfa v dávce 450 U/kg každý týden (n = 181). Randomizace byla stratifikována podle transfuzní zátěže RBC, statusu RS a hladiny endogenního erytropoetinu v séru (sEPO) na počátku studie. U léčby luspaterceptem byla povolena dvě zvýšení dávky (na 1,33 mg/kg a na 1,75 mg/kg). Dávky byly vynechány a následně sníženy z důvodu nežádoucích účinků sníženy, pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o ≥ 2 g/dl oproti předchozímu cyklu, anebo vynechány, pokud byla hladina hemoglobinu před dávkou ≥ 12 g/dl. Všem pacientům byla poskytnuta nejlepší podpůrná péče

(*best supportive care*, BSC), která podle potřeby zahrnovala transfuze RBC, podávání antibiotik, antivirotik a antimykotik a nutriční podporu. Z BSC pro tuto studii bylo vyloučeno použití ESA mimo studijní léčbu. Hlavní výchozí charakteristiky onemocnění u pacientů s MDS ve studii ACE-536-MDS-002 jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8: Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění u pacientů s MDS ve studii ACE-536-MDS-002

	Luspatercept (n = 182)	Epoetin alfa (n = 181)
Demografické údaje		
Věk^a (roky) Medián (min, max)	74 (46; 93)	74 (31; 91)
Věkové kategorie, n (%)		
≤ 64 let	27 (14,8)	25 (13,8)
65–74 let	68 (37,4)	66 (36,5)
≥ 75 let	87 (47,8)	90 (49,7)
Pohlaví, n (%)		
Muž	109 (59,9)	92 (50,8)
Žena	73 (40,1)	89 (49,2)
Rasa, n (%)		
Asijská	19 (10,4)	25 (13,8)
Černošská	2 (1,1)	0
Bělošská	146 (80,2)	143 (79)
Nezjišťováno nebo nehlášeno	15 (8,2)	13 (7,2)
Charakteristika onemocnění		
Hb (g/dl), n (%)^b Medián (min, max)	7,80 (4,7; 9,2)	7,80 (4,5; 10,2)
Doba od prvotní diagnózy MDS (měsíce)^c Medián	7,97	5,13
Kategorie sérového EPO (U/l), n (%)^d		
≤ 200	145 (79,7)	144 (79,6)
> 200	37 (20,3)	37 (20,4)
Medián sérového EPO	77,245	85,370
Feritin v séru (μg/l) Medián (min, max)	623,00 (12,4; 3170,0)	650,00 (39,4; 6960,5)
Výchozí transfuzní zátěž / 8 týdnů^e (jednotky pRBC), n (%)		
< 4 jednotky	118 (64,8)	111 (61,3)
≥ 4 jednotky	64 (35,2)	70 (38,7)
Výchozí klasifikace MDS podle WHO 2016, n (%)		
MDS-SLD	1 (0,5)	4 (2,2)
MDS-MLD	50 (27,5)	47 (26,0)
MDS-RS-SLD	2 (1,1)	6 (3,3)
MDS-RS-MLD	127 (69,8)	118 (65,2)
MDS/MPN-RS-T	2 (1,1)	5 (2,8)
Chybí	0	1 (0,6)
Kategorie rizika podle klasifikace IPSS-R, n (%)		
Velmi nízké	16 (8,8)	17 (9,4)
Nízké	130 (71,4)	133 (73,5)
Střední	34 (18,7)	29 (16,0)
Jiné/chybí	2 (1,1)	2 (1,1)

	Luspatercept (n = 182)	Epoetin alfa (n = 181)
Status prstenčitých sideroblastů (podle kritérií WHO), n (%)		
RS+	133 (73,1)	130 (71,8)
RS-	49 (26,9)	50 (27,6)
Chybí	0	1 (0,6)
Mutační status <i>SF3B1</i>, n (%)		
S mutací	114 (62,6)	101 (55,8)
Bez mutace	65 (35,7)	72 (39,8)
Chybí	3 (1,6)	8 (4,4)

Hb = hemoglobin; IPSS-R = revidovaný mezinárodní prognostický skórovací systém (*International Prognostic Scoring System-Revised*); MDS-SLD = MDS s dysplazií jedné linie; MDS-MLD = MDS s dysplazií více linií; MDS-RS-SLD = MDS s prstenčitými sideroblasty s dysplazií jedné linie; MDS-RS-MLD = MDS s prstenčitými sideroblasty s dysplazií více linií; MDS/MPN-RS-T = myelodysplastická/myeloproliferativní neoplazie s prstenčitými sideroblasty a trombocytózou; RS+ = s prstenčitými sideroblasty; RS- = bez prstenčitých sideroblastů; *SF3B1* = mutace splicing faktoru 3B podjednotky 1A MDS

^a Věk byl vypočítán na základě data podpisu informovaného souhlasu.

^b Podle pravidla 14/3 dny (lze použít pouze ty hodnoty Hb, které byly stanoveny nejméně 14 dní po transfuzi, pokud neproběhla další transfuze v průběhu 3 dní po stanovení hodnot Hb. Pokud proběhne další transfuze v průběhu 3 dní po stanovení Hb, bude tato hodnota Hb použita navzdory skutečnosti, že uběhlo < 14 dní od předchozí transfuze) byla výchozí hodnota Hb (účinnost) definována jako nejnížší hodnota Hb naměřená v centrální nebo lokální laboratoři nebo hodnota Hb před transfuzí z transfuzních záznamů, tj. v posledních 35 dnech před podáním první dávky hodnoceného přípravku, pokud byla k dispozici.

^c Počet měsíců od data prvotní diagnózy do data podpisu informovaného souhlasu.

^d Výchozí hodnota EPO byla definována jako nejvyšší hodnota EPO během 35 dnů před první dávkou hodnoceného přípravku.

^e Údaje byly sbírány během 8 týdnů před randomizací.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty níže.

Tabulka 9: Výsledky účinnosti u pacientů s MDS ve studii ACE-536-MDS-002

Cílový parametr	Luspatercept (n = 182)	Epoetin alfa (n = 181)
Primární cílový parametr		
• RBC-TI po 12 týdnech spojený se současným zvýšením průměrné hladiny Hb $\geq 1,5$ g/dl (1.–24. týden)		
Počet pacientů s léčebnou odpovědí (míra odpovědi %)	110 (60,4)	63 (34,8)
(95% IS)	(52,9; 67,6)	(27,9; 42,2)
Společný rozdíl rizik (95% IS) ^a	25,4 (15,8; 35,0)	
p-hodnota	< 0,0001	
Poměr šancí (95% IS) ^a	3,1 (2,0; 4,8)	

Sekundární cílové parametry		
● HI-E za IWG ≥ 8 týdnů (1.–24. týden) ^b		
Počet pacientů s léčebnou odpovědí (míra odpovědi %)	135 (74,2)	96 (53,0)
(95% IS)	(67,2; 80,4)	(45,5; 60,5)
Společný rozdíl rizik (95% IS) ^a	21,5 (12,2; 30,7)	
p-hodnota	< 0,0001	
Poměr šancí (95% IS) ^a	2,8 (1,8; 4,5)	
● RBC-TI po 24 týdnů (1.–24. týden)		
Počet pacientů s léčebnou odpovědí (míra odpovědi %)	87 (47,8)	56 (30,9)
(95% IS)	(40,4; 55,3)	(24,3; 38,2)
Společný rozdíl rizik (95% IS) ^a	16,3 (7,1; 25,4)	
p-hodnota	0,0003	
Poměr šancí (95% IS) ^a	2,3 (1,4; 3,7)	
● RBC-TI po ≥ 24 týdnů (1.–48. týden)		
Počet pacientů s léčebnou odpovědí (míra odpovědi %)	163	167
(95% IS)	99 (60,7)	66 (39,5)
(95% IS)	(52,8; 68,3)	(32,1; 47,4)
Společný rozdíl rizik (95% IS) ^a	20,7 (10,8; 30,6)	
p-hodnota	p < 0,0001 ^c	
Poměr šancí (95% IS) ^a	2,6 (1,6; 4,3)	

Hb = hemoglobin; RBC = transfuze červených krvinek (*red blood transfusion*)

^a Založeno na CMH testu stratifikovaném pro výchozí RBC transfuzní zátěž (< 4 ; ≥ 4 pRBC jednotek), RS status (RS+, RS-) a hladinu sEPO (≤ 200 ; > 200 U/l). Je uvedena jednostranná p-hodnota.

^b HI-E = hematologické zlepšení (*haematological improvement*) erythroidní. Podíl pacientů, kteří splňují kritéria HI-E podle kritérií Mezinárodní pracovní skupiny (*International Working Group, IWG*) z roku 2006, a u kterých kritéria přetrvávala po dobu 56 po sobě jdoucích dnů během indikovaného období léčby. U pacientů s výchozí RBC transfuzní zátěží ≥ 4 jednotky/8 týdnů byla HI-E definována jako snížení RBC transfuzí nejméně o 4 jednotky/8 týdnů. U pacientů s výchozí RBC transfuzní zátěží < 4 jednotky / 8 týdnů byla HI-E definována jako průměrné zvýšení hladiny Hb o $\geq 1,5$ g/dl po dobu 8 týdnů při absenci RBC transfuzí.

^c Nominální p-hodnota

Léčebný účinek luspaterceptu na RBC-TI ≥ 12 týdnů a zvýšení hladiny Hb o $\geq 1,5$ g/dl byly vyšší než u epoetinu alfa ve všech klinicky relevantních výchozích demografických podskupinách a většině podskupin podle charakteristiky onemocnění, s výjimkou pacientů bez prstenčitých sideroblastů, u kterých byl léčebný účinek luspaterceptu srovnatelný s epoetinem alfa.

• *Myelodysplastické syndromy u ESA refrakterních nebo netolerujících pacientů*
Účinnost a bezpečnost luspaterceptu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii MEDALIST fáze 3 (ACE-536-MDS-001) u dospělých pacientů s anemií vyžadující transfuze RBC (≥ 2 jednotky / 8 týdnů), podle IPSS-R s velmi nízkým, nízkým nebo středním rizikem MDS, kteří mají prstenčité sideroblasty (≥ 15 %). Pacienti s MDS s del5q nebo bez prstenčitých sideroblastů (RS-) nebyli do studie zařazeni. Bylo požadováno, aby pacienti byli v minulosti léčeni ESA s nedostatečnou léčebnou odpovědí, nebyli způsobilí pro léčbu ESA (bylo stanoveno, že pravděpodobně nebudou mít léčebnou

odpověď na ESA, pomocí sérového erythropoetinu (EPO) > 200 U/l) nebo léčbu ESA netolerovali.

Pacienti v obou ramenech byli léčeni 24 týdnů, pak pokračovali v léčbě, pokud vykazovali klinický prospěch a nepřítomnost progresu onemocnění. Studie byla pro účely analýzy odslepena poté, co všichni pacienti byli léčeni po dobu alespoň 48 týdnů nebo přerušili léčbu.

Celkem 229 pacientů bylo randomizováno k subkutánnímu podávání luspaterceptu v dávce 1,0 mg/kg (n = 153) nebo placebo (n = 76) každé 3 týdny. Celkem 128 (83,7 %) pacientů dostávajících luspatercept a 68 (89,5 %) pacientů dostávajících placebo dokončilo 24 týdnů léčby. Celkem 78 (51 %) pacientů dostávajících luspatercept a 12 (15,8 %) pacientů dostávajících placebo dokončilo 48 týdnů léčby. Byla povolena titrace dávky až na hodnotu 1,75 mg/kg. Dávku bylo možné odložit nebo snížit v závislosti na hladině Hb. Všichni pacienti mohli dostávat nejlepší podpůrnou péči (*best supportive care*, BSC), která zahrnovala dle potřeby transfuze RBC, látky chelující železo, podávání antibiotik, antivirotik a antimykotik a nutriční podporu. Hlavní výchozí charakteristiky onemocnění u pacientů s MDS ve studii ACE-536-MDS-001 jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10: Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění u pacientů s MDS s < 5 % blastů v kostní dřeni ve studii ACE-536-MDS-001

	Luspatercept (n = 153)	Placebo (n = 76)
Demografické údaje		
Věk^a (let) Medián (min, max)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
Věkové kategorie, n (%)		
≤ 64 let	29 (19,0)	16 (21,1)
65–74 let	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75	52 (34,0)	31 (40,8)
Pohlaví, n (%)		
Muž	94 (61,4)	50 (65,8)
Žena	59 (38,6)	26 (34,2)
Rasa, n (%)		
Černošská	1 (0,7)	0 (0,0)
Bělošská	107 (69,9)	51 (67,1)
Nezjišťováno nebo nehlášeno	44 (28,8)	24 (31,6)
Jiná	1 (0,7)	1 (1,3)

	Luspatercept (n = 153)	Placebo (n = 76)
Charakteristika onemocnění		
Kategorie sérového EPO (U/l)^b, n (%)		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
200 až 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Chybí	1 (0,7)	0
Feritin v séru (µg/l) Medián (min, max)	1089,2 (64; 5968)	1122,1 (165; 5849)
Kategorie rizika podle klasifikace IPSS-R, n (%)		
Velmi nízké	18 (11,8)	6 (7,9)
Nízké	109 (71,2)	57 (75,0)
Střední	25 (16,3)	13 (17,1)
Jiné	1 (0,7)	0
Výchozí transfuzní zátěž RBC / 8 týdnů^c, n (%)		
≥ 6 jednotek	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 a < 8 jednotek	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 a < 12 jednotek	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 jednotek	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 jednotek	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 a < 6 jednotek	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 jednotky	46 (30,1)	20 (26,3)
Hb^d (g/dl) Medián (min, max)	7,6 (6; 10)	7,6 (5; 9)
SF3B1, n (%)		
S mutací	149 (92,2)	65 (85,5)
Bez mutace	12 (7,8)	10 (13,2)
Chybí	0	1 (1,3)

EPO = erythropoetin; Hb = hemoglobin; IPSS-R = revidovaný mezinárodní prognostický skórovací systém

^a Věk byl vypočítán na základě data podpisu informovaného souhlasu.

^b Výchozí hodnota EPO byla definována jako nejvyšší hodnota EPO během 35 dnů před první dávkou hodnoceného přípravku.

^c Údaje za 16 týdnů před randomizací.

^d Výchozí hodnota Hb byla definována jako poslední hodnota naměřená nejpozději v den první dávky hodnoceného přípravku (*investigational product*, IP). Podle pravidla 14/3 dny byla výchozí hodnota Hb definována jako nejnižší hodnota Hb naměřená v posledních 35 dnech před podáním první dávky IP nebo v den jeho podání.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty níže.

Tabulka 11: Výsledky účinnosti u pacientů s MDS ve studii ACE-536-MDS-001

Cílový parametr	Luspatercept (n = 153)	Placebo (n = 76)
Primární cílový parametr		
• RBC-TI ≥ 8 týdnů (1.–24. týden) Počet pacientů s léčebnou odpovědí (míra odpovědi %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Společný rozdíl rizik v míře odpovědi (95% IS)	24,56 (14,48; 34,64)	
Poměr šancí (95% IS) ^a	5,065 (2,278; 11,259)	
p-hodnota ^a	< 0,0001	

Cílový parametr	Luspatercept (n = 153)	Placebo (n = 76)
Sekundární cílové parametry		
• RBC-TI ≥ 12 týdnů (1.–24. týden) Počet pacientů s léčebnou odpovědí (míra odpovědi %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Společný rozdíl rizik v míře odpovědi (95% IS)	20,00 (10,92; 29,08)	
Poměr šancí (95% IS) ^a	5,071 (2,002; 12,844)	
p-hodnota ^a	0,0002	
• RBC-TI ≥ 12 týdnů (1.–48. týden) Počet pacientů s léčebnou odpovědí (míra odpovědi %) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
• Společný rozdíl rizik v míře odpovědi (95% IS)	21,37 (11,23; 31,51)	
Poměr šancí (95% IS) ^a	4,045 (1,827; 8,956)	
p-hodnota ^a	0,0003	
Četnost transfuzí ^c		
• 1. – 24. týden Rozpětí míry transfuzí (95% IS)	6,26 (5,56; 7,05)	9,20 (7,98; 10,60)
Relativní riziko vs. placebo	0,68 (0,58; 0,80)	
• 25.-48. týden Rozpětí míry transfuzí (95% IS)	6,27 (5,47; 7,19)	8,72 (7,40; 10,28)
Relativní riziko vs. placebo	0,72 (0,60; 0,86)	
RBC Transfuzní jednotky ^c		
• 1.-24. týden Výchozí transfuzní zátěž < 6 jednotek / 8 týdnů průměr metodou nejmenších čtverců (least square, LS) (SE) 95% IS pro průměr metodou LS	7,2 (0,58) 6,0; 8,3	12,8 (0,82) 11,1; 14,4
Průměrný rozdíl metodou LS (SE) (luspatercept vs. placebo)	-5,6 (1,01)	
95% IS pro průměrný rozdíl metodou LS	-7,6; -3,6	
Výchozí transfuzní zátěž ≥ 6 jednotek / 8 týdnů průměr metodou LS (SE) 95% IS pro průměr metodou LS	18,9(0,93) 17,1; 20,8	23,7(1,32) 21,1; 26,4
Průměrný rozdíl metodou LS (SE) (luspatercept vs. placebo)	-4,8 (1,62)	
95% IS pro průměrný rozdíl metodou LS	-8,0; -1,6	
• 25.-48. týden Výchozí transfuzní zátěž < 6 jednotek / 8 týdnů průměr metodou LS (SE) 95% IS pro průměr metodou LS	7,5 (0,57) 6,3; 8,6	11,8(0,82) 10,1; 13,4
Průměrný rozdíl metodou LS (SE) (luspatercept vs. placebo)	-4,3 (1,00)	
95% IS pro průměrný rozdíl metodou LS	-6,3; -2,3	
Výchozí transfuzní zátěž ≥ 6 jednotek / 8 týdnů průměr metodou LS (SE) 95% IS pro průměr metodou LS	19,6(1,13) 17,4; 21,9	22,9(1,60) 19,7; 26,0
Průměrný rozdíl metodou LS (SE) (luspatercept vs. placebo)	-3,3(1,96)	
95% IS pro průměrný rozdíl metodou LS	-7,1; 0,6	

RBC-TI (*transfusion independent*): nezávislý na transfuzích RBC; IS: interval spolehlivosti;

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

^a CMH test stratifikovaný pro průměrnou výchozí transfuzní zátěž (≥ 6 jednotek vs. < 6 jednotek za 8 týdnů), a výchozí IPSS-R skóre (velmi nízké nebo nízké vs. střední).

^b Po návštěvě k vyhodnocení onemocnění v 25. týdnu byla ukončena léčba u pacientů, kteří z ní dále neměli žádný prospěch; do vyhodnocení k pozdějšímu časovému okamžiku bylo zařazeno pouze několik málo pacientů užívajících placebo v porovnání s luspaterceptem ($n = 12$ oproti $n = 78$).

^c Post hoc analýza podle výchozí imputace.

U většiny podskupin analyzovaných pomocí nezávislosti na transfuzích ≥ 12 týdnů (během 1. až 24. týdne), včetně pacientů s vysokou výchozí hladinou endogenní EPO (200–500 U/l), (23,3 % vs. 0 %, průzkumná analýza), byl pozorován léčebný efekt ve prospěch přípravku luspatercept před placebem.

U skupiny s transfuzní zátěží ≥ 8 jednotek / 8 týdnů jsou dostupná pouze omezená data. Bezpečnost a účinnost nebyla stanovena u pacientů s transfuzní zátěží > 12 jednotek/8 týdnů.

Výsledky výzkumu

Tabulka 12: Výsledky výzkumu účinnosti u pacientů s MDS ve studii ACE-536-MDS-001

Cílový parametr	Luspatercept (n = 153)	Placebo (n = 76)
mHI-E^a		
• 1.-24. týden		
Počet pacientů s odpovědí (míra odpovědi v %)	81 (52,9)	9 (11,8)
(95% IS)	(44,72; 61,05)	(5,56; 21,29)
Snížení RBC transfuze 4 jednotek/8 týdnů, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Průměrné zvýšení Hb $\geq 1,5$ g/dl po dobu 8 týdnů, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• 1.-48. týden		
Počet pacientů s odpovědí (míra odpovědi %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(95% IS)	(50,59; 66,71)	(9,43; 27,47)
Snížení RBC transfuze 4 jednotek/8 týdnů, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Průměrné zvýšení Hb $\geq 1,5$ g/dl po dobu 8 týdnů, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
Průměrná změna od výchozí hodnoty v průměrné hodnotě feritinu v séru s imputací výchozí hodnotou (ITT populace)		
Průměrná změna od výchozí hodnoty v průměrné hodnotě feritinu v séru s průměrem za 9. až 24. týden ($\mu\text{g/l}$) ^b průměr metodou LS (SE)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
95% IS pro průměr metodou LS	-82,9; 102,7	71,2; 308,8
Porovnání léčby (luspatercept vs. placebo)^c		
Průměrný rozdíl metodou LS (SE)	-180,1 (65,81)	
95% IS pro průměrný rozdíl metodou LS	-309,8; -50,4	

Hb = hemoglobin

^a mHI-E (*modified haematological improvement*) = modifikované hematologické zlepšení – erytroidní. Podíl pacientů splňujících kritéria HI-E podle kritérií mezinárodní pracovní skupiny (*International Working Group*, IWG) z roku 2006 zůstal zachován po dobu 56 po sobě jdoucích dnů během uvedeného období léčby. U pacientů s výchozí transfuzní zátěží RBC ≥ 4 jednotky / 8 týdnů byla mHI-E definována jako snížení transfuze RBC nejméně o 4 jednotky / 8 týdnů. U pacientů s výchozí transfuzní zátěží RBC < 4 jednotky / 8 týdnů byla mHI-E definována jako průměrné zvýšení hladiny Hb o ≥ 1.5 g/dl po dobu 8 týdnů bez transfuzí RBC.

^b Pokud pacient neměl hodnotu feritinu v séru ve stanoveném rozpětí po výchozí hodnotě, je feritin v séru imputován z výchozí hodnoty.

^c Analýza kovariance byla použita k porovnání rozdílné léčby mezi skupinami (včetně nominální p-hodnoty), se změnou v hodnotě feritinu v séru jako závislé proměnné, léčebné skupiny (2 hladiny) jako faktorem a výchozí hodnotou feritinu v séru jako kovariátami, stratifikované průměrným výchozím RBC transfuzním požadavkem (≥ 6 jednotek vs. < 6 jednotek RBC za 8 týdnů), a výchozím IPSS-R (velmi nízké nebo nízké vs. střední).

Průměrná doba trvání nejdelšího období nezávislosti na transfuzích RBC (RBC-TI) mezi pacienty s odpovědí v léčebném ramenu s luspaterceptem byla 30,6 týdne.

Celkem 62,1 % (36/58) pacientů s léčebnou odpovědí na luspatercept, kteří dosáhli RBC-TI ≥ 8 týdnů od 1.–24. týdne, mělo v době analýzy 2 nebo více epizod RBC-TI.

- *β -talasemie se závislostí na transfuzích*

Účinnost a bezpečnost luspaterceptu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) u dospělých pacientů s anémií závislou na transfuzích související s β -talasemií, kteří vyžadovali transfuze RBC (6-20 jednotek RBC / 24 týdnů) a během tohoto období neměli období bez potřeby transfuze > 35 dnů.

Pacienti v ramenu s luspaterceptem i placebem byli léčeni po dobu nejméně 48 týdnů a až 96 týdnů. Po odslepení mohli pacienti dostávající placebo přejít na léčbu luspaterceptem.

Celkem 336 dospělých pacientů bylo randomizováno k subkutánnímu podávání luspaterceptu v dávce 1,0 mg/kg (n = 224) nebo placeba (n = 112) každé 3 týdny. Byla povolena titrace dávky na hodnotu 1,25 mg/kg. Dávku bylo možné odložit nebo snížit v závislosti na hladině Hb. Všichni pacienti mohli dostávat BSC, která zahrnovala dle potřeby transfuze RBC, látky chelatuující železo, podávání antibiotik, antivirotik a antitumorkových léčiv a nutriční podporu. Ze studie byli vyloučeni pacienti s Hb S / β -talasemií nebo alfa (α)-talasemií nebo pacienti se závažnou poruchou funkce orgánů (porucha funkce jater, srdeční onemocnění, plicní onemocnění, renální insuficience). Vyloučení byli také pacienti s nedávnou HŽT, cévní mozkovou příhodou, nedávným užíváním ESA, léčbou imunosupresivou nebo hydroxyureou. Hlavní výchozí charakteristiky onemocnění u pacientů s β -talasemií ve studii ACE-536-B-THAL-001 jsou uvedeny v tabulce 13.

Tabulka 13: Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění u pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích ve studii ACE-536-B-THAL-001

	Luspatercept (n = 224)	Placebo (n = 112)
Demografické údaje		
Věk (let) Medián (min, max)	30,0 (18; 66)	30,0 (18; 59)
Věkové kategorie, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 až ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Pohlaví, n (%)		
Muž	92 (41,1)	49 (43,8)
Žena	132 (58,9)	63 (56,3)
Rasa, n (%)		
Asijská	81 (36,2)	36 (32,1)
Černošská	1 (0,4)	0
Bělošská	122 (54,5)	60 (53,6)
Nezjišťováno nebo nehlášeno	5 (2,2)	5 (4,5)
Jiná	15 (6,7)	11 (9,8)

	Luspatercept (n = 224)	Placebo (n = 112)
Charakteristika onemocnění		
Mezní hodnota Hb před transfuzí,^a 12týdenní úvodní fáze (g/dl) Medián (min, max)	9,30 (4,6; 11,4)	9,14 (6,2; 11,5)
Výchozí transfuzní zátěž za 12 týdnů Medián (min, max) (jednotek / 12 týdnů) (-12. týden až 1. den)	6,12 (3,0; 14,0)	6,27 (3,0; 12,0)
Skupiny mutací genu β-talasemie, n (%)		
β^0/β^0	68 (30,4)	35 (31,3)
Ne- β^0/β^0	155 (69,2)	77 (68,8)
Chybí ^b	1 (0,4)	0

^a Dvanáctitýdenní mezní hodnota před transfuzí byla definována jako průměr všech zaznamenaných hodnot Hb před transfuzí u pacienta během 12 týdnů před 1. dnem 1. cyklu.

^b Kategorie „chybí“ zahrnuje pacienty v populaci, kteří neměli pro uvedený parametr žádný výsledek.

Studie byla pro účely analýzy odslepena poté, co všichni pacienti byli léčeni po dobu alespoň 48 týdnů nebo přerušili léčbu.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty níže.

Tabulka 14: Výsledky účinnosti u pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích ve studii ACE-536-B-THAL-001

Cílový parametr	Luspatercept (n = 224)	Placebo (n = 112)
Primární cílový parametr		
≥ 33% snížení transfuzní zátěže RBC oproti výchozímu stavu se snížením alespoň o 2 jednotky po dobu 12 po sobě jdoucích týdnů ve srovnání s 12týdenním intervalem před léčbou		
13.–24. týden	47 (21,0)	5 (4,5)
Rozdíl v podílech (95% IS) ^a	16,5 (10,0; 23,1),	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
Sekundární cílové parametry		
37.–48. týden	44 (19,6)	4 (3,6)
Rozdíl v podílech (95% IS) ^a	16,1 (9,8; 22,3)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
≥ 50% snížení transfuzní zátěže RBC oproti výchozímu stavu se snížením alespoň o 2 jednotky po dobu 12 po sobě jdoucích týdnů ve srovnání s 12týdenním intervalem před léčbou		
13.–24. týden	16 (7,1)	2 (1,8)
Rozdíl v podílech (95% IS) ^a	5,4 (1,2; 9,5)	
p-hodnota ^b	0,0402	
37.–48. týden	23 (10,3)	1 (0,9)
Rozdíl v podílech (95% IS) ^a	9,4 (5,0; 13,7)	
p-hodnota ^b	0,0017	

IS: interval spolehlivosti.

^a Rozdíl v podílech (luspatercept + BSC – placebo + BSC) a 95% IS odhadovaný z exaktního testu nezávislosti.

^b P-hodnota z Cochranova-Mantelova-Haenszelova testu stratifikovaného podle zeměpisné oblasti.

Tabulka 15: Výsledky výzkumu účinnosti u pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích ve studii ACE-536-B-THAL-001

Cílový parametr	Luspatercept (n = 224)	Placebo (n = 112)
≥ 33% snížení transfuzní zátěže RBC oproti výchozímu stavu se snížením alespoň o 2 jednotky po dobu 12 po sobě jdoucích týdnů ve srovnání s 12týdenním intervalem před léčbou		
Jakýchkoli 12 po sobě jdoucích týdnů*	173 (77,2)	39 (34,8)
Rozdíl v podílech (95% IS) ^a	42,4 (31,5; 52,5)	
Jakýchkoli 24 po sobě jdoucích týdnů *	116 (51,8)	3 (2,7)
Rozdíl v podílech (95% IS) ^a	49,1 (41,3; 56,2)	
≥ 50% snížení transfuzní zátěže RBC oproti výchozímu stavu se snížením alespoň o 2 jednotky po dobu 12 po sobě jdoucích týdnů ve srovnání s 12týdenním intervalem před léčbou		
Jakýchkoli 12 po sobě jdoucích týdnů*	112 (50,0)	9 (8,0)
Rozdíl v podílech (95% IS) ^a	42,0 (32,7; 49,9)	
Jakýchkoli 24 po sobě jdoucích týdnů*	53 (23,7)	1 (0,9)
Rozdíl v podílech (95% IS) ^a	22,8 (16,5; 29,1)	
Průměrná změna výchozí transfuzní zátěže metodou nejmenších čtverců (<i>Least square</i>, LS) (RCB jednotky/48 týdnů)		
1. až 48. týden průměr metodou LS	-4,69	+1,17
Průměrný rozdíl metodou LS (luspatercept-placebo) (95% IS) ^b	-5,86 (-7,04; -4,68)	
49. až 96. týden průměr metodou LS	-5,43	+1,80
Průměrný rozdíl metodou LS (luspatercept-placebo) (95% IS) ^b	-7,23 (-13,84; -0,62)	

ANCOVA = analýza kovariance; IS: interval spolehlivosti.

^a Rozdíl v podílech (luspatercept + BSC – placebo + BSC) a 95% IS odhadovaný z exaktního testu nezávislosti.^b Odhady vycházejí z modelu ANCOVA se zeměpisnými oblastmi a výchozí transfuzní zátěží jako kovariátami.

* Pacienti dostávající placebo jsou hodnoceni až do převodu na luspatercept. Rolling analýzy během jakýchkoli 12/24 po sobě jdoucích týdnů nezahrnují pacienty v léčebném ramenu s luspaterceptem, kteří přešli na luspatercept z placeba.

V ramenu s luspaterceptem byl ve 48. týdnu pozorován pokles průměrných hladin sérového feritinu oproti výchozímu stavu, zatímco v ramenu s placebem došlo ke zvýšení (-235,56 $\mu\text{g/l}$ vs. +107,03 $\mu\text{g/l}$), což znamenalo léčebný rozdíl určený metodou nejmenších čtverců - 342,59 $\mu\text{g/l}$ (95% IS: -498,30, -186,87).

Celkem 85 % (147/173) pacientů s léčebnou odpovědí na luspatercept, kteří dosáhli minimálně 33% snížení transfuzní zátěže během 12 po sobě jdoucích týdnů, dosáhli v době analýzy 2 nebo více epizod léčebné odpovědi.

 β -talasemie bez závislosti na transfuzích

Účinnost a bezpečnost luspaterceptu byly hodnoceny v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 2 BEYOND (ACE-536-B-THAL-002) u dospělých pacientů s anémií související s β -talasemií bez závislosti na transfuzích (hladina Hb ≤ 10 g/dl).

Celkem 145 dospělých pacientů, kteří dostávali transfuze RBC (0-5 jednotek RBC v období 24 týdnů před randomizací), s výchozí hladinou Hb $\leq 10,0$ g/dl (definováno jako průměr

alespoň 2 měření Hb s odstupem ≥ 1 týdně v průběhu 4 týdnů před randomizací) bylo randomizováno k podávání luspaterceptu (n = 96) nebo placebo (n = 49) subkutánně každé 3 týdny. Pacienti byli při randomizaci stratifikováni na základě jejich výchozí hladiny Hb a jejich skóre v doméně "Únava/Slabost" (*tiredness/weakness*, T/W) týdenního hodnocení pacientem hlášených výsledků (*patient-reported outcome*, PRO; *non-transfusion-dependent β -thalassaemia patient-reported outcome* NTDT PRO) u β -talasemie bez závislosti na transfuzích (*non-transfusion-dependent β -thalassaemia*, NTDT). Byla povolena titrace dávky na 1,25 mg/kg. V závislosti na hladině Hb mohlo být podání dávky odloženo nebo dávka mohla být snížena. Během 48týdenní léčby byla u celkem 53 % pacientů léčených luspaterceptem (n = 51) a 92 % pacientů na placebo (n = 45) dávka zvýšena na 1,25 mg/kg. Mezi pacienty, kterým byl podáván luspatercept, bylo 96 % exponováno po dobu 6 měsíců nebo déle a 86 % bylo exponováno po dobu 12 měsíců nebo déle. Celkem 89 (92,7 %) pacientů, kterým byl podáván luspatercept, a 35 (71,4 %) pacientů, kterým bylo podáváno placebo, dokončilo 48 týdnů léčby.

Všichni pacienti měli nárok na BSC, která zahrnovala transfuze RBC, látky chelatující železo, použití antibiotické, antivirové a antimykotické léčby a nutriční podporu podle potřeby. Souběžná léčba anémie krevními transfuzemi byla povolena podle uvážení lékaře v případě nízké hladiny hemoglobinu, příznaků spojených s anémií (např. hemodynamické nebo plicní komplikace vyžadující léčbu) nebo komorbidit. Do studie nebyli zařazeni pacienti s Hb S/ β talasemií nebo alfa (α)-talasemií nebo pacienti, kteří měli závažné orgánové poškození (onemocnění jater, srdce, plic, renální insuficienci), aktivní hepatitidu C nebo B nebo HIV. Rovněž do studie nebyli zařazeni pacienti s nedávno prodělanou hlubokou žilní trombózou nebo cévní mozkovou příhodou, pacienti, kteří nedávno absolvovali léčbu ESA, imunosupresivy nebo hydroxyureou, a ani pacienti dlouhodobě užívající antikoagulantia nebo s neupravenou hypertenzí. Do studie byl zařazen pouze omezený počet pacientů s komorbiditami spojenými se základní anémií, jako je plicní hypertenze, onemocnění jater a ledvin a diabetes.

Klíčové výchozí charakteristiky onemocnění v populaci se záměrem léčit (*intention-to-treat*, ITT) s β -talasemií bez závislosti na transfuzích ve studii ACE-536-B-THAL-002 jsou uvedeny v tabulce 16.

Tabulka 16: Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění u pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích ve studii ACE-536-B-THAL-002

	ITT populace	
	Luspatercept (n = 96)	Placebo (n = 49)
Demografické údaje		
Věk (roky) Medián (min, max)	39,5 (18; 71)	41 (19; 66)
Pohlaví, n (%) Muž Žena	40 (41,7) 56 (58,3)	23 (46,9) 26 (53,1)
Rasa, n (%) Asijská Bělošská Jiná	31 (32,3) 59 (61,5) 6 (6,3)	13 (26,5) 28 (57,1) 8 (16,3)
Charakteristika onemocnění		
Diagnóza β-talasemie, n (%) β -talasemie HbE/ β -talasemie β -talasemie kombinovaná s α -talasemií	63 (65,6) 28 (29,2) 5 (5,2)	34 (69,4) 11 (22,4) 4 (8,2)
Výchozí hladina Hb^a (g/dl) Medián (min, max)	8,2 (5,3; 10,1)	8,1 (5,7; 10,1)

	ITT populace	
	Luspatercept (n = 96)	Placebo (n = 49)
Kategorie pacientů s průměrnou výchozí hladinou Hb^a (g/dl) < 8,5, n (%)	55 (57,3)	29 (59,2)
Výchozí skóre v doméně T/W NTDT-PRO^b, n (%) Medián (min, max)	4,3 (0; 9,5)	4,1 (0,4; 9,5)
Kategorie výchozího skóre v doméně T/W NTDT-PRO^b n (%) ≥ 3,	66 (68,8)	35 (71,4)
Výchozí transfuzní zátěž (jednotky/24 týdnů) Medián (min, max)	0 (0; 4)	0 (0, 4)
Splenektomie, n (%) Ano	34 (35,4)	26 (53,1)
LIC stanovená pomocí MRI (mg/g dw)^c, n Medián (min, max)	95 3,9 (0,8; 39,9)	47 4,1 (0,7; 28,7)
Objem sleziny dle MRI (cm³), n Medián (min, max)	60 879,9 (276,1; 2419,0)	22 1077,0 (276,5; 2243,0)
Použití ICT ve výchozím stavu, n (%)	28 (29,2)	16 (32,7)
Výchozí hladina feritinu v séru (μg/l)^d Medián (min, max)	456,5 (30,0; 3528,0)	360,0 (40,0; 2265,0)

Hb = hemoglobin; HbE = hemoglobin E; ICT = železo-chelatační léčba (*iron chelation therapy*);

LIC = koncentrace železa v játrech (*liver iron concentration*); max = maximum; min = minimum;

MRI = magnetická rezonance (*magnetic resonance imaging*); NTDT-PRO T/W = skóre v doméně "Únava/Slabost" hodnocení pacientem hlášených výsledků u β-talasemie bez závislosti na transfuzích (*non-transfusion-dependent β-thalassemia patient-reported outcome tiredness and weakness*);

^a Průměr alespoň 2 hodnot hladin Hb stanovených centrální laboratoří během 28denního screeningového období.

^b Výchozí hodnota definovaná jako průměr nechybějícího skóre domény NTDT-PRO T/W za 7 dní před 1. dnem 1. dávky.

^c Hodnota LIC byla buď získána z elektronického formuláře pro hlášení případu (*electronic Case Report Form, eCRF*), nebo odvozena z parametru T2*, R2* nebo R2 v závislosti na tom, jaké techniky a software byly použity pro získání LIC stanovené MRI.

^d Výchozí průměrná hladina feritinu v séru byla vypočtena během 24 týdnů v 1. den 1. dávky nebo před ním.

Výchozí hodnota ICT byla vypočtena během 24 týdnů v 1. den 1. dávky nebo před ním.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty níže.

Tabulka 17: Výsledky účinnosti u pacientů s β-talasemií bez závislosti na transfuzích ve studii ACE-536-B-THAL-002

	ITT populace	
Cílový parametr	Luspatercept (n = 96)	Placebo (n = 49)
Primární cílový parametr Zvýšení průměrné hladiny Hb o ≥ 1,0 g/dl oproti výchozí hodnotě během nepřerušovaného 12týdenního intervalu (bez transfuzí)		
• 13.-24. týden Míra odpovědi ^a , n [(%) (95% IS)] ^b	74 [(77,1) (67,4; 85,0)]	0,0 [(0,0) (0,0; 7,3)]
p-hodnota ^c	< 0,0001	

IS = interval spolehlivosti; Hb = hemoglobin

^a Definováno jako počet pacientů se zvýšenou hladinou Hb o ≥ 1,0 g/dl bez transfuze RBC ve srovnání s výchozím stavem (tj. průměr ≥ 2 měření hladiny Hb s odstupem ≥ 1 týden v průběhu 4 týdnů před 1. dnem 1. dávky).

^b 95% IS pro míru odpovědi (%) byl odhadnut na základě Clopperova-Pearsonova exaktního testu.

° Poměr šancí (*odds ratio*) (luspatercept vs. placebo) s 95% IS a p-hodnotou byl odhadnut z CMH testu stratifikovaného podle výchozí kategorie hladiny Hb (< 8,5 vs. ≥ 8,5 g/dl) a výchozí kategorie skóre domény NTDT-PRO T/W (≥ 3 vs. < 3) definované při randomizaci jako kovariáty.

Poznámka: Pacienti s chybějícím stanovením hladiny Hb v 13.-24. týdnu byli v analýze klasifikováni jako non-respondéři.

Celkem 77,1 % pacientů léčených luspaterceptem dosáhlo zvýšení průměrné hladiny Hb oproti výchozí hodnotě ≥ 1,0 g/dl během nepřerušovaného 12týdenního intervalu (bez transfuzí) (13.–24. týden). Tento účinek přetrvával u 57,3 % pacientů, kteří dosáhli 144. týdne léčby.

Pediatrická populace

- *Myelodysplastický syndrom*

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Reblozyl u všech podskupin pediatrické populace s myelodysplastickým syndromem (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

- *β-talasemie*

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Reblozyl u jedné nebo více podskupin pediatrické populace starší 6 let s β-talasemií (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U zdravých dobrovolníků a u pacientů se luspatercept po subkutánním podání absorbuje pomalu, kdy je $C_{\max}$ v séru u všech hladin dávek často pozorována přibližně 7 dnů po podání dávky. Populační farmakokinetická (FK) analýza naznačuje, že absorpce luspaterceptu do oběhu je lineární u celého rozsahu zkoumaných dávek a absorpce není významně ovlivněna místem podání subkutánní injekce (horní část paže, stehno nebo břicho). Interindividuální variabilita AUC byla přibližně 37 % u pacientů s β-talasemií i MDS.

Distribuce

Při doporučených dávkách byl geometrický průměr zdánlivých distribučních objemů 9,56 l u pacientů s MDS a 7,26 l u pacientů s β-talasemií. Malý distribuční objem naznačuje, že se luspatercept nachází primárně v extracelulárních tekutinách, což odpovídá jeho velké molekulární hmotnosti.

Biotransformace

Očekává se, že se luspatercept bude katabolizovat na aminokyseliny obvyklým procesem degradace proteinů.

Eliminace

Nepředpokládá se, že by se luspatercept vylučoval do moči kvůli jeho vysoké molekulární hmotnosti, která překračuje prahovou hodnotu pro vylučování glomerulární filtrací. Při doporučených dávkách byl geometrický průměr zdánlivé celkové clearance 0,47 l/den u pacientů s MDS a 0,44 l/den u pacientů s β-talasemií. Geometrický průměr poločasů v séru byl přibližně 14,1 dnů u pacientů s MDS a 11 dnů u pacientů s β-talasemií.

Linearita/nelinearita

Zvýšení hodnoty $C_{\max}$ a AUC luspaterceptu v séru je přibližně úměrné zvýšení dávky z 0,125 na 1,75 mg/kg. Clearance luspaterceptu byla nezávislá na dávce nebo na čase.

Při podávání každé tři týdny dosáhne koncentrace luspaterceptu v séru ustáleného stavu po 3 dávkách, s akumulačním poměrem přibližně 1,5.

Odpověď dle hladiny Hb

U pacientů, kteří dostávali < 4 jednotky transfuze RBC během 8 týdnů před studií, se hladina Hb zvýšila do 7 dnů od zahájení léčby a zvýšení korelovalo s časem do dosažení $C_{\max}$ luspaterceptu. Největší průměrné zvýšení hladiny Hb bylo pozorováno po první dávce a další menší zvýšení byla pozorována po následných dávkách. Hladiny Hb se vrátily na výchozí hodnotu přibližně 6 až 8 týdnů po poslední dávce (0,6 až 1,75 mg/kg). Zvýšení sérové expozice luspaterceptu (AUC) bylo spojeno s větším zvýšením hladiny Hb u pacientů s MDS nebo s β -talasemií, kteří byli ESA refrakterní nebo netolerující.

U pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích, kteří měli výchozí transfuzní zátěž 0 až 5 jednotek během 24 týdnů, byla zvyšující se expozice luspaterceptu v séru (časově zprůměrovaná AUC) spojena s větší pravděpodobností dosažení zvýšení hladiny Hb (≥ 1 g/dl nebo $\geq 1,5$ g/dl) a delší dobou trvání takového zvýšení Hb. Sérová koncentrace luspaterceptu dosahující 50 % maximálního stimulačního účinku na tvorbu Hb byla odhadnuta na 7,6 μ g/ml.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Populační FK analýza pro luspatercept zahrnovala pacienty s MDS ve věku od 27 do 95 let a pacienty s β -talasemií od 18 do 71 let, s mediánem věku 72,5 let u pacientů s MDS a 33 let u pacientů s β -talasemií. Mezi věkovými skupinami u pacientů s MDS (≤ 64 let, 65–74 let a ≥ 75 let) nebo pacientů s β -talasemií (18 let až 71 let) nebyl zjištěn žádný klinicky významný rozdíl v AUC nebo clearance.

Porucha funkce jater

Populační FK analýza pro luspatercept zahrnovala pacienty s normální funkcí jater (BIL, ALT a AST $\leq$ ULN; $n = 62$ u pacientů s β -talasemií a $n = 311$ u pacientů s MDS), lehkou poruchou funkce jater (BIL > 1 – $1,5 \times$ ULN a ALT nebo AST $>$ ULN; $n = 89$ u pacientů s β -talasemií a $n = 126$ u pacientů s MDS), středně těžkou poruchou funkce jater (BIL $> 1,5$ – $3 \times$ ULN, jakékoli ALT nebo AST; $n = 157$ u pacientů s β -talasemií a $n = 32$ u pacientů s MDS), nebo těžkou poruchou funkce jater (BIL $> 3 \times$ ULN, jakékoli ALT nebo AST; $n = 73$ u pacientů s β -talasemií a $n = 1$ u pacientů s MDS) podle definice jaterní dysfunkce Národního onkologického institutu. Účinky kategorií poruch jaterních funkcí, zvýšených jaterních enzymů (ALT nebo AST, až $3 \times$ ULN) a zvýšeného celkového BIL (4–246 μ mol/l) na clearanci luspaterceptu nebyly pozorovány. Napříč skupinami poruch jaterních funkcí nebyl zjištěn žádný klinicky významný rozdíl v průměrném ustáleném stavu $C_{\max}$ a AUC. FK údaje nejsou dostatečné pro pacienty s jaterními enzymy (ALT nebo AST) $\geq 3 \times$ ULN. U pacientů s cirhózou jater (třídy A, B a C podle Childa-Pugha) nejsou k dispozici žádné údaje o FK, protože nebyla provedena žádná specializovaná studie.

Porucha funkce ledvin

Populační FK analýza pro luspatercept zahrnovala pacienty s normální funkcí ledvin (individuální eGFR ≥ 90 ml/min; $n = 302$ u pacientů s β -talasemií a $n = 169$ u pacientů s MDS), lehkou poruchou funkce ledvin (individuální eGFR 60 až 89 ml/min; $n = 74$ u pacientů s β -talasemií a $n = 204$ u pacientů s MDS) nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (individuální eGFR 30 až 59 ml/min; $n = 4$ u pacientů s β -talasemií a $n = 88$ u pacientů s MDS) definovanou podle vzorce podle MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*). Sérová expozice luspaterceptu v ustáleném stavu (AUC) byla u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin o 24 % až 41 % vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin. FK údaje nejsou pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (individuální eGFR < 30 ml/min) nebo v terminálním stadiu poruchy funkce ledvin dostatečné.

Další vnitřní faktory

Následující charakteristiky populace nemají klinicky významný účinek na AUC nebo clearance luspaterceptu: pohlaví a rasa (asijská vs. bělošská).

Následující výchozí charakteristiky onemocnění neměly klinicky významný účinek na clearance luspaterceptu: hladina erythropoetinu v séru (2,4–1 680 U/l u pacientů s β -talasemií a 7,80–2 920 U/l u pacientů s MDS), transfuzní zátěž RBC (0–43,4 jednotek/24 týdnů), prstenčité sideroblasty MDS, genotyp β -talasemie (β^0/β^0 vs. $\text{ne-}\beta^0/\beta^0$) a splenektomie.

Distribuční objem a clearance luspaterceptu se zvyšovaly s vyšší tělesnou hmotností (33–124 kg), což podporuje dávkovací režim vycházející z tělesné hmotnosti.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po jednorázové a opakované dávce

Toxicita po opakovaném podání luspaterceptu u potkanů zahrnovala: membranoproliferativní glomerulonefritidu; překrvení, nekrózu a/nebo mineralizaci nadledvin; hepatocelulární vakuolizaci a nekrózu; mineralizaci žaludečních žláz; a sníženou hmotnost srdce a plic bez souvisejících histologických nálezů. Klinické pozorování oteklých zadních končetin / tlap bylo zaznamenáno v několika studiích u potkanů a králíků (včetně studií juvenilní a reprodukční toxicity). U jednoho juvenilního potkana nález koreloval histopatologicky s tvorbou nových kostí, fibrózou a zánětem. Membranoproliferativní glomerulonefritida byla pozorována také u opic. Další známky toxicity u opic zahrnovaly: cévní degeneraci a zánětlivé infiltráty v choroidním plexu.

V šestiměsíční studii toxicity, nejdéle trvající studii u opic, byla hladina bez pozorovaného nežádoucího účinku (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) 0,3 mg/kg (0,3násobek klinické expozice při dávce 1,75 mg/kg každé 3 týdny). U potkanů nebyla hladina NOAEL identifikována a nejnižší hladina pozorovaných nežádoucích účinků (*lowest-observed-adverse-effect-level*, LOAEL) ve tříměsíční studii u potkanů byla 1 mg/kg (0,9násobek klinické expozice při dávce 1,75 mg/kg každé 3 týdny).

Karcinogeneze a mutagenese

Studie karcinogenity ani mutagenity luspaterceptu nebyly provedeny. Hematologické malignity byly pozorovány u 3 ze 44 potkanů zkoumaných ve skupině s nejvyšší dávkou (10 mg/kg) v definitivní studii juvenilní toxicity. Výskyt těchto nádorů u mladých zvířat je neobvyklý a nelze vyloučit vztah k léčbě luspaterceptem. Při dávce 10 mg/kg, při které byly pozorovány nádory, představuje expozice přibližně čtyřnásobek odhadované expozice při klinické dávce 1,75 mg/kg každé tři týdny.

V jiných neklinických studiích bezpečnosti luspaterceptu, včetně šestiměsíční studie u opic, nebyly pozorovány žádné jiné proliferativní nebo preneoplastické léze, které lze přičíst luspaterceptu.

Fertilita

Ve studii fertility u potkanů se při podávání luspaterceptu ve vyšších dávkách, než je v současnosti doporučovaná nejvyšší dávka u člověka, snížil u samic průměrný počet žlutých tělísek, implantací embryí a životaschopných embryí. Žádné takové účinky nebyly pozorovány, když byla expozice u zvířat 1,5násobně vyšší než klinická expozice. Účinky na fertilitu u samic potkanů byly reverzibilní za období 14 týdnů na zotavení.

Podávání luspaterceptu samcům potkanů ve vyšších dávkách, než jsou v současnosti doporučené nejvyšší dávky u člověka, nemělo nepříznivý účinek na reprodukční orgány samců ani na jejich schopnost páření a produkování životaschopných embryí. Nejvyšší dávka testovaná u samců potkanů poskytla expozici přibližně 7násobně vyšší než klinická expozice.

Embryonální a fetální vývoj

Toxikologické studie embryonálního a fetálního vývoje (studie zaměřené na zjištění rozsahu a definitivní studie) byly provedeny u březích samic potkanů a králíků. V definitivních studiích byly dávky až 30 mg/kg nebo 40 mg/kg každý týden podány dvakrát během období organogeneze. Luspatercept byl selektivní vývojovou toxickou látkou u potkanů (bez účinku

u samice; účinek u plodu) a toxickou látkou pro samici i vývoj plodu u králíků (účinek u samice i plodu). Účinky na embryo a plod byly pozorovány u obou druhů a zahrnovaly snížení počtu živých plodů, tělesné hmotnosti plodu, zvýšení počtu resorpcí, postimplantačních ztrát a změny skeletu a u králíčích embryí také malformace žebér a obratlů. U obou druhů byly ve studiích embryonálního a fetálního vývoje pozorovány účinky luspaterceptu při nejnižší testované dávce, 5 mg/kg, což odpovídá odhadované expozici u potkanů přibližně 2,7násobně vyšší a u králíků přibližně 5,5násobně vyšší, než je odhadovaná klinická expozice.

Prenatální a postnatální vývoj

Ve studii prenatálního a postnatálního vývoje s dávkami 3, 10 nebo 30 mg/kg podávanými jednou za každé 2 týdny od 6. gestačního dne (GD) až do 20. postnatálního dne (PND) zahrnovaly nepříznivé nálezy při všech dávkách nižší tělesnou hmotnost mláďat generace F₁ obou pohlaví při narození, během sání a po odstavení (28. PND); nižší tělesnou hmotnost během raného období před pářením (1. a 2. týden) u samic F₁ (nepříznivé účinky pouze při dávce 30 mg/kg/dávku) a nižší tělesnou hmotnost u samců F₁ během období před pářením, během páření a po páření; a mikroskopické renální nálezy u mláďat F₁. Dále nálezy, které nebyly nepříznivé, zahrnovaly opožděné sexuální dozrávání u samců při dávce 10 a 30 mg/kg/dávku. Zpoždění růstu a nežádoucí renální nálezy u generace F₁ znemožnily stanovení NOAEL pro obecnou a vývojovou toxicitu u F₁. U obou pohlaví však při žádné úrovni dávky nebyl zjištěn žádný vliv na ukazatele chování, plodnost nebo reprodukční parametry, proto se dávka 30 mg/kg/dávku považovala za NOAEL pro hodnocení chování, plodnosti a reprodukčních funkcí u zvířat F₁. Luspatercept prochází placentou u březích samic potkanů a králíků a vylučuje se do mateřského mléka potkanů.

Juvenilní toxicita

Ve studii u juvenilních potkanů byl luspatercept podáván od 7. postnatálního dne (PND) do 91. PND v dávce 0, 1, 3 nebo 10 mg/kg. Mnohá zjištění pozorovaná ve studiích toxicity při opakovaném podání u dospělých potkanů se opakovala u juvenilních potkanů. Tyto nálezy zahrnovaly glomerulonefritidu v ledvinách, krvácení/překrvení, nekrózu a mineralizaci nadledvin, mineralizaci žaludeční sliznice, nižší hmotnost srdce a oteklé zadní končetiny / tlapy. Nálezy související s luspaterceptem, které jsou jedinečné pro juvenilní potkany, zahrnovaly tubulární atrofii / hypoplasii vnitřní dřeně ledvin, opožděný průměrný věk pohlavního dozrávání u samců, účinky na reprodukční výkonnost (nižší index páření) a ne nepříznivé snížení kostní minerální denzity u samců i samic potkanů. Účinky na reprodukční výkonnost byly pozorovány po delším než 3měsíčním období zotavení, což naznačuje trvalý účinek. Přestože reverzibilita tubulární atrofie/hypoplazie nebyla zkoumána, jsou i tyto účinky považovány za ireverzibilní. Nežádoucí účinky na ledviny a reprodukční systém byly pozorovány při klinicky relevantních hladinách expozice a vyskytly se i při nejnižší testované dávce, takže hodnota NOAEL nebyla stanovena. Kromě toho byly hematologické malignity pozorovány u 3 ze 44 potkanů zkoumaných ve skupině s nejvyšší dávkou (10 mg/kg). Všechny tyto nálezy jsou považovány za potenciální riziko pro pediatrické pacienty.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát kyseliny citronové (E 330)
Dihydrát natrium-citrátu (E 331)
Polysorbát 80
Sacharóza
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

5 let.

Po rekonstituci

Při uchovávání v původním obalu byla prokázána chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného léčivého přípravku po otevření před použitím na dobu až 8 hodin při pokojové teplotě ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) nebo až 24 hodin při teplotě $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele, ale normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Rekonstituovaný roztok chraňte před mrazem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Reblozyl 25 mg prášek pro injekční roztok

3ml skleněná injekční lahvička třídy I s hydrofobním vnitřním povrchem uzavřená bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím žlutým polypropylenovým víčkem.

Reblozyl 75 mg prášek pro injekční roztok

3ml skleněná injekční lahvička třídy I s hydrofobním vnitřním povrchem uzavřená bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím oranžovým polypropylenovým víčkem.

Velikost balení: 1 injekční lahvička

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Reblozyl se musí před podáním opatrně rekonstituovat. Nesmí se silně protřepávat.

Rekonstituce přípravku

Přípravek Reblozyl se dodává ve formě lyofilizovaného prášku, který se před použitím musí rekonstituovat. Pro rekonstituci přípravku Reblozyl se musí používat pouze voda pro injekci.

K dosažení požadované dávky je třeba rekonstituovat odpovídající počet injekčních lahviček přípravku Reblozyl. Při rekonstituci se musí použít injekční stříkačka s vhodnou kalibrací, aby se zajistilo přesné dávkování.

Při rekonstituci je třeba dodržovat následující postup:

1. Odtrhněte z injekční lahvičky barevné víčko a vršek otřete tamponem navlhčeným alkoholem.
2. Reblozyl 25 mg prášek pro injekční roztok
Injekční stříkačkou s odpovídající stupnicí a s jehlou přidejte 0,68 ml vody pro injekci do injekční lahvičky a směřujte tok na lyofilizovaný prášek. Nechte jednu minutu odstát. Jedna 25 mg jednodávková injekční lahvička poskytne alespoň 0,5 ml luspaterceptu o koncentraci 50 mg/ml.

Reblozyl 75 mg prášek pro injekční roztok

Injekční stříkačkou s odpovídající stupnicí a s jehlou přidejte 1,6 ml vody pro injekci do injekční lahvičky a směřujte tok na lyofilizovaný prášek. Nechte jednu minutu odstát. Jedna 75mg jednodávková injekční lahvička poskytne alespoň 1,5 ml luspaterceptu o koncentraci 50 mg/ml.

3. Jehlu a stříkačku použitou k rekonstituci zlikvidujte. Nepoužívejte je pro podání subkutánní injekce.
4. Opatrně otáčejte injekční lahvičkou kruhovým pohybem po dobu 30 sekund. Přestaňte injekční lahvičkou otáčet a nechte ji stát ve svislé poloze po dobu 30 sekund.
5. Zkontrolujte, zda roztok v injekční lahvičce neobsahuje nerozpuštěný prášek. Pokud je pozorován nerozpuštěný prášek, opakujte 4. krok, dokud se prášek úplně nerozpustí.
6. Převraťte injekční lahvičku dnem vzhůru a opatrně ji otáčejte po dobu 30 sekund v obrácené poloze. Otočte injekční lahvičku zpět do svislé polohy a nechte ji stát po dobu 30 sekund.
7. Opakujte 6. krok ještě sedmkrát, aby došlo k úplné rekonstituci materiálu na stranách injekční lahvičky.
8. Před podáním rekonstituovaný roztok vizuálně zkontrolujte. Po řádném smísení je rekonstituovaný roztok přípravku Reblozyl bezbarvý až nažloutlý, čirý až mírně opalescentní roztok, který neobsahuje viditelné cizí částice. Roztok nepoužívejte, pokud obsahuje nerozpuštěný přípravek nebo cizí částice.
9. Podmínky pro uchovávání rekonstituovaného roztoku, pokud se ihned nepoužije, jsou uvedeny v bodě 6.3.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. červen 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

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

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Aktualizovaný RMP se předkládá do termínu schváleného výborem CHMP.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před zavedením přípravku Reblozyl na trh v každém z členských států, se musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) dohodnout s příslušným národním úřadem na obsahu a podobě vzdělávacího programu, včetně komunikačních médií, možností distribuce a dalších aspektů programu.

MAH musí zajistit, aby v každém členském státě, ve kterém bude přípravek Reblozyl uveden na trh, obdrželi všichni lékaři, kteří budou předepisovat přípravek Reblozyl, informační balíček pro zdravotníky, který bude obsahovat následující:

1. Informace o tom, kde lze najít aktuálně platné SmPC;
2. Kontrolní seznam pro lékaře;
3. Kartu pacientky (pouze pro ženy v plodném věku).

Kontrolní seznam pro lékaře

Kontrolní seznam je nutné použít před zahájením léčby, při každém podání a následně v pravidelných intervalech při provádění kontrol.

Kontrolní seznam musí obsahovat následující zásadní sdělení:

- Informace o studiích na zvířatech prokazujících reprodukční a embryo-fetální toxicitu luspaterceptu, a kontraindikaci během těhotenství.
- Luspatercept je kontraindikován během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci.
- Poskytnutí poradenství před zahájením léčby a pravidelně během ní o možném teratogenním účinku luspaterceptu a opatřeních nutných k minimalizaci rizika pro plod.
- Před zahájením léčby je nutné provést těhotenský test a lékař předepisující přípravek musí ověřit jeho negativní výsledek. Ve vhodných intervalech je nutné test opakovat.
- Během léčby luspaterceptem musí pacienti užívat spolehlivou antikoncepci.
- Během léčby nesmí ženy otěhotnět. Pokud žena otěhotní nebo chce otěhotnět, je nutné léčbu luspaterceptem ukončit. Ženy v plodném věku musí během léčby přípravkem luspatercept a 3 měsíce po ukončení léčby přípravkem luspatercept užívat velmi účinnou antikoncepci.
- Poskytnutí poradenství v případě otěhotnění a nutnost vyhodnocení výsledku každého těhotenství.
- Pokud dojde k otěhotnění během léčby nebo do 3 měsíců od ukončení léčby luspaterceptem, připomeňte pacientkám, že tuto skutečnost musí neprodleně nahlásit svému lékaři bez ohledu na výskyt nežádoucích účinků. Informace k hlášení příslušnému národnímu příslušnému úřadu anebo společnosti BMS (na místní e-mailovou adresu nebo navštívením URL) jsou uvedené v poskytnutých materiálech.

Karta pacientky (pouze pro ženy v plodném věku)

Ženy v plodném věku obdrží od předepisujícího lékaře kartu pacientky při zahájení léčby. Lékař musí od pacientek v plodném věku požadovat, aby před každým dalším podáním potvrdily, že kartu pacientky obdržely, a poskytnout jim dle potřeby další karty.

Karta pacientky musí obsahovat následující zásadní sdělení:

- o Poučení pro ženy v plodném věku zahrnující:
- o Nutnost těhotenského testu s negativním výsledkem před zahájením léčby luspaterceptem u žen v plodném věku.
- o Nutnost, aby ženy v plodném věku používaly během léčby luspaterceptem a minimálně 3 měsíce po jejím skončení alespoň jednu metodu spolehlivé antikoncepce.
- o Nutnost nahlásit lékaři podezření na těhotenství či potvrzené těhotenství, ke kterému došlo během léčby nebo do 3 měsíců po jejím ukončení.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Reblozyl 25 mg prášek pro injekční roztok
luspaterceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje luspaterceptum 25 mg. Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku luspaterceptum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citronové (E 330), dihydrát natrium-citrátu (E 331), polysorbát 80, sacharóza, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok.

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1452/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

REBLOZYL 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Reblozyl 25 mg prášek pro injekci
luspaterceptum
SC

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Reblozyl 75 mg prášek pro injekční roztok
luspaterceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje luspaterceptum 75 mg. Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku luspaterceptum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citronové (E 330), dihydrát natrium-citrátu (E 331), polysorbát 80, sacharóza, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok.

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1452/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

REBLOZYL 75 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Reblozyl 75 mg prášek pro injekci
luspaterceptum
SC

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Reblozyl 25 mg prášek pro injekční roztok

Reblozyl 75 mg prášek pro injekční roztok

luspaterceptum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Reblozyl a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Reblozyl podán
3. Jak se přípravek Reblozyl podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Reblozyl uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Reblozyl a k čemu se používá

Přípravek Reblozyl obsahuje léčivou látku luspatercept. Používá se pro:

Myelodysplastický syndrom

Myelodysplastický syndrom (MDS) je označení pro mnoho různých onemocnění krve a kostní dřeně.

- Červené krvinky se stávají abnormálními a nevyvíjejí se správně.
- U pacientů se může objevit řada známek a příznaků, včetně nízkého počtu červených krvinek (chudokrevnost) a mohou být potřeba transfuze červených krvinek.

Přípravek Reblozyl se používá u dospělých s chudokrevností způsobenou MDS, kteří potřebují transfuze červených krvinek.

Beta-talasemie

Beta-talasemie je onemocnění krve, které je předáváno geny.

- Ovlivňuje tvorbu hemoglobinu (červeného krevního barviva).
- U pacientů se může objevit řada známek a příznaků, včetně nízkého počtu červených krvinek (chudokrevnost) a mohou být potřeba transfuze červených krvinek.

Přípravek Reblozyl se používá na léčbu chudokrevnosti u dospělých s beta-talasemií, kteří mohou, anebo nemusí potřebovat pravidelné transfuze červených krvinek.

Jak přípravek Reblozyl účinkuje

Přípravek Reblozyl zlepšuje schopnost organismu vytvářet červené krvinky. Červené krvinky obsahují hemoglobin, což je bílkovina, která přenáší kyslík do celého těla. Když organismus vytváří více červených krvinek, zvyšuje se také množství hemoglobinu.

U pacientů s MDS a beta-talasemií, kteří potřebují pravidelné krevní transfuze
Přípravek Reblozyl může odvrátit nebo snížit potřebu transfuzí červených krvinek.

- Transfuze červených krvinek mohou vést k abnormálně vysokým hladinám železa v krvi a v různých tělních orgánech. To může být s postupem času škodlivé.

U pacientů s beta-talasemií, kteří nepotřebují pravidelné krevní transfuze
Přípravek Reblozyl může zmírnit Vaši chudokrevnost zvýšením hladiny hemoglobinu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Reblozyl podán

Nepoužívejte přípravek Reblozyl

- jestliže jste alergický(á) na luspatercept nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže jste těhotná (viz bod Těhotenství)
- jestliže potřebujete léčbu omezující mimodřeňovou krvetvorbu (extramedulární hematopoetická tkáň, EMH tkáň).

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem, než Vám bude tento lék podán, jestliže:

- Máte beta-talasemii:
 - o a byla Vám odoperována slezina. Můžete mít vyšší riziko vzniku krevní sraženiny. Lékař si s Vámi promluví o dalších možných rizikových faktorech, které mohou riziko zvyšovat – mezi ně patří:
 - hormonální substituční terapie nebo
 - krevní sraženina v minulosti.
- Máte MDS:
 - o a prodělal(a) jste cévní mozkovou příhodu („mrtvici“) nebo máte či jste měl(a) problémy se srdcem či krevním oběhem. Můžete mít vyšší riziko vzniku krevní sraženiny.
Váš lékař může použít preventivní opatření nebo léky ke snížení pravděpodobnosti, že se u Vás objeví krevní sraženina.
- Máte závažnou neustupující bolest zad, necitlivost či slabost nebo ztrátu volných pohybů dolních končetin, rukou nebo paží, ztrátu kontroly nad ovládáním střev či močového měchýře (únik stolice či moči). Může se jednat o příznaky EMH tkáně a útlaku míchy.
- Jste někdy měl(a) vysoký krevní tlak – důvodem je, že přípravek Reblozyl ho může zvyšovat. Váš krevní tlak bude kontrolován před podáním přípravku Reblozyl a v průběhu léčby. Přípravek Reblozyl Vám bude podán pouze v případě, že je Váš krevní tlak upraven.
- Trpíte onemocněním, které ovlivňuje pevnost a zdraví Vašich kostí (osteopenie a osteoporóza). Může u Vás existovat riziko, že si snadněji zlomíte kosti.

Běžná vyšetření

Před podáním každé dávky tohoto léčivého přípravku Vám budou provedeny krevní testy. Je to proto, že Váš lékař potřebuje zkontrolovat, že je Vaše hladina hemoglobinu vhodná pro podání léčby.

Pokud máte potíže s ledvinami, Váš lékař může provést další testy.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nedoporučuje u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Reblozyl

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství

- Nepoužívejte tento lék během těhotenství a minimálně 3 měsíce před otěhotněním. Přípravek Reblozyl může poškodit Vaše nenarozené dítě.
- Před zahájením léčby Vám lékař nechá udělat těhotenský test a poskytne Vám kartu pacientky.
- Pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento přípravek používat.

Kojení

- Během užívání tohoto přípravku a 3 měsíce po poslední dávce nesmíte kojit. Není známo, zda přechází do mateřského mléka.

Antikoncepce

- Během léčby přípravkem Reblozyl a ještě nejméně 3 měsíce po poslední dávce musíte používat účinnou antikoncepci.

Poradte se se svým lékařem o antikoncepčních metodách, které pro Vás mohou být během používání tohoto přípravku vhodné.

Plodnost

Tento přípravek může u žen způsobit problémy s plodností. Mohlo by to ovlivnit Vaši schopnost mít dítě. Před používáním přípravku si promluvte se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během používání přípravku Reblozyl můžete cítit únavu, závrať nebo mdloby. Pokud k tomu dojde, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné nástroje nebo stroje a ihned kontaktujte svého lékaře.

Přípravek Reblozyl obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Reblozyl podává

Před podáním tohoto přípravku Váš lékař provedl krevní testy a rozhodl, zda potřebujete přípravek Reblozyl.

Přípravek Reblozyl bude podán injekcí pod kůži (podkožně).

Kolik přípravku Vám bude podáno

Dávka vychází z toho, kolik vážíte – v kilogramech. Injekce Vám aplikuje lékař, zdravotní sestra nebo jiný zdravotnický pracovník.

- Doporučená počáteční dávka je 1,0 mg na jeden kilogram tělesné hmotnosti.
- Tato dávka se má podávat jednou za tři týdny.
- Váš lékař zkontroluje vývoj Vašeho stavu a v případě potřeby může dávku změnit.

Během podávání přípravku Reblozyl bude lékař sledovat Váš krevní tlak.

Myelodysplastický syndrom

Maximální jednotlivá dávka je 1,75 mg na jeden kilogram tělesné hmotnosti.

Beta-talasemie

Maximální jednotlivá dávka je 1,25 mg na jeden kilogram tělesné hmotnosti.

Pokud vynecháte dávku

Pokud injekci přípravku Reblozyl vynecháte nebo se opozdí Vaše návštěva lékaře, injekce přípravku Reblozyl Vám bude podána co nejdříve. Poté Vám bude přípravek dále podáván podle předepsaného postupu – mezi jednotlivými dávkami musí být odstup nejméně 3 týdny.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Informujte ihned svého lékaře, pokud si všimnete následujících obtíží:

- potíže s chůzí nebo mluvením, závrať, ztráta rovnováhy a koordinace, necitlivost nebo ochrnutí obličeje, dolní nebo horní končetiny (často na jedné straně těla), rozmazané vidění. Může se jednat o příznaky cévní mozkové příhody („mrtvice“).
- bolestivý otok a napětí v dolní nebo horní končetině (krevní sraženiny)
- závažná neustupující bolest zad, necitlivost či slabost nebo ztráta volných pohybů dolních končetin, rukou nebo paží, ztráta kontroly nad ovládáním střev či močového měchýře (únik stolice či moči). Může se jednat o příznaky extramedulární hematopoetické tkáně (EMH tkáň) a útlaku míchy.
- otok kolem očí, obličeje, rtů, úst, jazyka nebo krku
- alergické reakce
- vyrážky

Jiné nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihovat více než 1 z 10 osob):

- kašel
- potíže s dýcháním nebo dušnost
- otoky dolních nebo horních končetin
- vysoký krevní tlak bez příznaků nebo spojený s bolestí hlavy
- infekce horních cest dýchacích
- chřipka nebo příznaky podobné chřipce
- závrať, bolest hlavy
- průjem, pocit na zvracení (nauzea)
- bolest břicha
- bolest zad, kloubů nebo kostí
- pocit únavy nebo slabosti
- potíže se spánkem nebo s vytrváním ve spánku
- změny ve výsledcích krevních testů (zvýšené hladiny jaterních enzymů, zvýšení hladiny kreatininu v krvi). Mohou to být známky problémů s játry a ledvinami.
- křeče, závrať, nepravidelný srdeční tep, duševní zmatenost. Může se jednat o příznaky nadbytku nebo nedostatku určitých minerálů v těle (elektrolytové abnormality).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- hrudní infekce
- mdloba, motání hlavy, pocit zmatenosti
- snížená chuť k jídlu
- bolest břicha
- zlomeniny kostí způsobené úrazem
- bolest svalů

- bolest na hrudi
- snížená svalová síla
- bodové, kulaté červené/fialové skvrny
- snadná tvorba modřin, krvácení z nosu nebo dásní
- silná bolest hlavy na jedné straně hlavy
- příliš rychlý srdeční tep (tachykardie)
- zarudnutí, pálení a bolest v místě vpichu (reakce v místě vpichu) nebo otok, svědění kůže (zarudnutí v místě vpichu)
- nedostatečná činnost ledvin
- vyšší míra pocení než obvykle
- vysoká hladina kyseliny močové v krvi (ve výsledcích testů)
- nedostatek tekutin v těle (dehydratace)
- infekce močových cest
- zpeněná moč. Může to být známka příliš velkého množství bílkovin v moči (proteinurie a albuminurie).
- dušnost při námaze nebo vleže. Může se jednat o známku srdečního selhání.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Reblozyl uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřené injekční lahvičky: Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po prvním otevření a rekonstituci se má přípravek Reblozyl použít okamžitě. Není-li použit okamžitě, může být rekonstituovaný léčivý přípravek uchováván v původním obalu po dobu až 8 hodin při pokojové teplotě ($\leq 25\text{ °C}$) nebo až 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Rekonstituovaný roztok chraňte před mrazem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Reblozyl obsahuje

- Léčivou látkou je luspaterceptum. Jedna injekční lahvička obsahuje luspaterceptum 25 mg nebo 75 mg. Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku luspaterceptum 50 mg.
- Dalšími pomocnými látkami jsou monohydrát kyseliny citronové (E 330), dihydrát natrium-citrátu (E 331), polysorbát 80, sacharóza, kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH) a hydroxid sodný (pro úpravu pH).

Jak přípravek Reblozyl vypadá a co obsahuje toto balení

Reblozyl je bílý až téměř bílý prášek pro injekční roztok. Reblozyl se dodává ve skleněných injekčních lahvičkách obsahujících luspaterceptum 25 mg nebo 75 mg.

Každé balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.

Uchovávání přípravku

Neotevřená injekční lahvička

Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Rekonstituovaný roztok

Při uchovávání v původním obalu byla prokázána chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného léčivého přípravku po otevření před použitím na dobu až 8 hodin při pokojové teplotě ($\leq 25\text{ °C}$) nebo až 24 hodin při teplotě $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele, ale normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$.

Rekonstituovaný roztok chraňte před mrazem.

Výpočet dávky

Celková dávka podle tělesné hmotnosti pacienta (v kg) se vypočte následovně:

$\text{Celková dávka (mg)} = \text{výše dávky (mg/kg)} \times \text{tělesná hmotnost pacienta (kg) každé tři týdny.}$

Pokyny pro rekonstituci

Přípravek Reblozyl se dodává ve formě lyofilizovaného prášku, který se rekonstituuje za použití vody pro injekci. Při rekonstituci se musí použít injekční stříkačka s vhodnou kalibrací, aby se zajistilo přesné dávkování. Viz tabulka 1.

Tabulka 1: Tabulka pro rekonstituci přípravku Reblozyl

Síla	Množství vody pro injekci potřebné pro rekonstituci	Koncentrace po rekonstituci (nominální hodnota)
25mg injekční lahvička	0,68 ml	50 mg/ml (0,5 ml)
75mg injekční lahvička	1,6 ml	50 mg/ml (1,5 ml)

1. Odtrhněte z injekční lahvičky barevné víčko a vršek otřete tamponem navlhčeným alkoholem.
2. Injekční stříkačkou s odpovídající stupnicí a s jehlou přidejte vodu pro injekci do injekční lahvičky a směřujte tok na lyofilizovaný prášek. Nechte jednu minutu odstát.
3. Jehlu a stříkačku použitou k rekonstituci zlikvidujte. Nepoužívejte je pro podání podkožní injekce.
4. Opatrně otáčejte injekční lahvičkou kruhovým pohybem po dobu 30 sekund. Přestaňte injekční lahvičkou otáčet a nechte ji stát ve svislé poloze po dobu 30 sekund.
5. Zkontrolujte, zda roztok v injekční lahvičce neobsahuje nerozpuštěný prášek. Pokud je pozorován nerozpuštěný prášek, opakujte 4. krok, dokud se prášek úplně nerozpustí.
6. Převrátte injekční lahvičku dnem vzhůru a opatrně ji otáčejte po dobu 30 sekund v obrácené poloze. Otočte injekční lahvičku zpět do svislé polohy a nechte ji stát po dobu 30 sekund.
7. Opakujte 6. krok ještě sedmkrát, aby došlo k úplné rekonstituci materiálu na stranách injekční lahvičky.
8. Před podáním rekonstituovaný roztok vizuálně zkontrolujte. Po řádném smísení je rekonstituovaný roztok přípravku Reblozyl bezbarvý až nažloutlý, čirý až mírně opalescentní roztok, který neobsahuje viditelné cizí částice. Roztok nepoužívejte, pokud obsahuje nerozpuštěný přípravek nebo cizí částice.
9. Podmínky pro uchovávání rekonstituovaného roztoku, pokud se ihned nepoužije, jsou uvedeny v bodě *Uchovávání přípravku* výše.

Způsob podání

Pokud byl rekonstituovaný roztok přípravku Reblozyl v chladničce, vyjměte jej z chladničky 15–30 minut před podáním injekce, aby mohl dosáhnout pokojové teploty. Díky tomu bude injekce příjemnější.

Doporučený maximální objem léčivého přípravku na jedno místo vpichu je 1,2 ml. Pokud je vyžadováno více než 1,2 ml, celkový objem přípravku Reblozyl se rozdělí do samostatných injekcí obdobného objemu, které se aplikují do různých míst ve stejné anatomické oblasti, ale na opačných stranách těla. K dosažení požadované dávky rekonstituujte odpovídající počet injekčních lahviček přípravku Reblozyl.

Podajte přípravek Reblozyl podkožně do horní části paže, stehna nebo břicha.

Pokud je potřeba více injekcí, použijte pro každou podkožní injekci novou injekční stříkačku a jehlu. Nepoužitý přípravek zlikvidujte. Nepodávejte více než jednu dávku z injekční lahvičky.

Likvidace

Zlikvidujte veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad v souladu s místními požadavky.