

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Reblozyl 25 mg prášok na injekčný roztok  
Reblozyl 75 mg prášok na injekčný roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Reblozyl 25 mg prášok na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 25 mg luspaterceptu (luspaterceptum). Po rekonštitúcii každý ml roztoku obsahuje 50 mg luspaterceptu (luspaterceptum).

### Reblozyl 75 mg prášok na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 75 mg luspaterceptu (luspaterceptum). Po rekonštitúcii každý ml roztoku obsahuje 50 mg luspaterceptu (luspaterceptum).

Luspatercept je vyrobený technológiou rekombinantnej DNA s použitím bunkovej línie ovárií čínskych škrečkov (Chinese Hamster Ovary, CHO).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok (prášok na injekciu).

Biely až sivobiely lyofilizovaný prášok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Reblozyl je indikovaný dospelým na liečbu anémie závislej od transfúzie v dôsledku myelodysplastických syndrémov (*myelodysplastic syndromes*, MDS) veľmi nízkeho, nízkeho a stredného rizika (pozri časť 5.1).

Reblozyl je indikovaný dospelým na liečbu anémie súvisiacej s beta-talasémiou závislou od transfúzie a s beta-talasémiou nezávislou od transfúzie (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Reblozylom má začať lekár so skúsenosťami v oblasti liečby hematologických ochorení.

#### Dávkovanie

Pred každým podaním Reblozylu sa má u pacientov zhodnotiť hladina hemoglobínu (Hb). V prípade, že sa transfúzia červených krviniek (red blood cell, RBC) vykoná pred podaním dávky, na účely stanovenia dávky sa musí zohľadniť hladina Hb pred transfúziou.

Odporúčaná začiatková dávka Reblozylu je 1,0 mg/kg podávaná každé 3 týždne.

- *Myelodysplastické syndrómy*

Rozsah odporúčanej požadovanej koncentrácie Hb sa pohybuje od 10 g/dl do 12 g/dl. Zvýšenie dávky pri neadekvátnej odpovedi je uvedené nižšie.

**Tabuľka 1: Zvýšenie dávky pri neadekvátnej odpovedi**

Dávka 1 mg/kg	Zvýšenie dávky
Ak pacient minimálne 2 po sebe idúcich dávkach 1,0 mg/kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie je bez transfúzie RBC alebo</li> <li>• nedosahuje koncentráciu Hb <math>\geq 10</math> g/dl a zvýšenie Hb je <math>&lt; 1</math> g/dl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dávka sa má zvýšiť na 1,33 mg/kg</li> </ul>
Dávka 1,33 mg/kg	Zvýšenie dávky
Ak pacient minimálne 2 po sebe idúcich dávkach 1,33 mg/kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie je bez transfúzie RBC alebo</li> <li>• nedosahuje koncentráciu Hb <math>\geq 10</math> g/dl a zvýšenie Hb je <math>&lt; 1</math> g/dl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dávka sa má zvýšiť na 1,75 mg/kg</li> </ul>

Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako každých 6 týždňov (2 podania) a maximálna dávka nesmie presiahnuť 1,75 mg/kg každé 3 týždne. Dávka sa nemá zvýšiť hneď po oddialení dávky. U pacientov s koncentráciou Hb pred podaním dávky  $> 9$  g/dl, a ktorí ešte nedosiahli nezávislosť od transfúzie, sa podľa uváženia lekára môže vyžadovať zvýšenie dávky, pričom nemožno vylúčiť riziko zvýšenia koncentrácie Hb nad cieľovú hraničnú hodnotu pri súbežnej transfúzii.

Ak pacient stratí odpoveď na liečbu (t. j. nezávislosť od transfúzie), dávka sa má zvýšiť o jednu úroveň dávky (pozri tabuľku 2).

- *$\beta$ -talasémia závislá od transfúzie*

U pacientov, ktorí nedosiahnu odpoveď definovanú ako zníženie záťaže transfúziou RBC o najmenej tretinu po  $\geq 2$  po sebe nasledujúcich dávkach (6 týždňov) pri začiatkovej dávke 1,0 mg/kg, sa má dávka zvýšiť na 1,25 mg/kg. Dávka nesmie prekročiť maximálnu dávku 1,25 mg/kg každé 3 týždne.

Ak pacient prestane odpovedať (ak sa záťaž transfúziou RBC znova zvýši po začiatkovej odpovedi), dávka sa má zvýšiť o jednu úroveň dávky (pozri tabuľku 3).

- *$\beta$ -talasémia nezávislá od transfúzie*

U pacientov, u ktorých sa nedosiahne alebo neudrží odpoveď definovaná ako zvýšenie východiskovej hladiny (pred dávkou) Hb o  $\geq 1$  g/dl po  $\geq 2$  po sebe podaných dávkach (6 týždňov) pri rovnakej úrovni dávky (bez podávania transfúzií, t. j. minimálne 3 týždne po poslednej transfúzii) sa má dávka zvýšiť o jednu úroveň dávky (pozri tabuľku 3). Dávka nesmie presiahnuť maximálnu dávku 1,25 mg/kg každé 3 týždne.

#### Zvýšenie na nasledujúcu úroveň dávky

Zvýšenie na nasledujúcu úroveň dávky na základe aktuálnej dávky je uvedené nižšie.

**Tabuľka 2: Zvýšenie na nasledujúcu úroveň dávky pri MDS**

Aktuálna 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

**Tabuľka 3: Zvýšenie na nasledujúcu úroveň dávky pri  $\beta$ -talasémii**

Aktuálna 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

\* Týka sa iba  $\beta$ -talasémie nezávislej od transfúzie.

Zníženie dávky a oddialenie podania dávky

V prípade zvýšenia hladiny Hb > 2 g/dl do 3 týždňov v porovnaní s hladinou Hb pri predchádzajúcej dávke bez podávania transfúzie sa má dávka Reblozylu znížiť o jednu úroveň dávky.

Ak je hladina Hb  $\geq$  12 g/dl bez podávania transfúzie po dobu najmenej 3 týždňov, podanie dávky sa má oddialiť, pokiaľ sa nedosiahne hladina Hb  $\leq$  11,0 g/dl. Ak dôjde k súbežnému rýchlemu zvýšeniu hladiny Hb oproti hladine Hb pri predchádzajúcej dávke (> 2 g/dl do 3 týždňov bez podávania transfúzie), po oddialení podania dávky sa má zvážiť zníženie dávky o jednu úroveň.

Dávka nemá byť znížená na menej ako 0,8 mg/kg (pri MDS alebo  $\beta$ -talasémii závislej od transfúzie) a menej ako 0,6 mg/kg (pri  $\beta$ -talasémii nezávislej od transfúzie).

Ďalej sa uvádzajú znížené dávky počas liečby luspaterceptom.

**Tabuľka 4: Znížená dávka pri MDS**

Aktuálna dávka	Znížená dávka
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

**Tabuľka 5: Znížená dávka pri  $\beta$ -talasémii**

Aktuálna dávka	Znížená dávka
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

\* Týka sa iba  $\beta$ -talasémie nezávislej od transfúzie.

Úprava dávky z dôvodu nežiaducich reakcií

Pokyny na prerušenia podávania lieku alebo zníženia dávok z dôvodu nežiaducich reakcií súvisiacich s liečbou luspaterceptom sú uvedené v tabuľke 6.

**Tabuľka 6: Pokyny na úpravu dávky**

Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou*	Pokyny dávkovania
Nežiaduce reakcie 2. stupňa (pozri časť 4.8) vrátane hypertenzie 2. stupňa (pozri časti 4.4 a 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prerušte liečbu</li> <li>• Keď sa nežiaduca reakcia zmierni alebo vráti na východiskový stav, začnite znovu podávať pôvodnú dávku</li> </ul>
Hypertenzia $\geq$ 3. stupňa (pozri časti 4.4 a 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prerušte liečbu</li> <li>• Po úprave krvného tlaku podľa odporúčaní na zníženie dávky, začnite znovu podávať zníženú dávku</li> </ul>
Ďalšie pretrvávajúce nežiaduce reakcie $\geq$ 3. stupňa (pozri časť 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prerušte liečbu</li> <li>• Keď sa nežiaduca reakcia zmierni alebo vráti na východiskový stav podľa odporúčaní na zníženie dávky, začnite znovu podávať pôvodnú dávku</li> </ul>

Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou*	Pokyny dávkovania
Extramedulárne hemopoetické (extramedullary haemopoietic, EMH) masy spôsobujúce závažné komplikácie (pozri časti 4.4 a 4.8)	• Ukončíte liečbu

\* 1. stupeň: mierne; 2. stupeň: stredne závažné; 3. stupeň: závažné; a 4. stupeň: život ohrozujúce.

#### Vynechané dávky

V prípade vynechania alebo oneskorenia plánovaného podania liečby, je potrebné pacientovi podať Reblozyl čo najskôr a podávanie dávok má pokračovať podľa predpisu s časovým odstupom najmenej 3 týždňov medzi jednotlivými dávkami.

#### Pacienti so stratou odpovede

Ak sa u pacientov vyskytne strata odpovede na Reblozyl, majú sa posúdiť príčinné faktory (napr. krvácavé príhody). Ak sa vylúčia typické príčiny straty hematologickej odpovede, je potrebné zvážiť zvýšenie dávky pre príslušnú indikáciu liečby podľa opisu vyššie (pozri tabuľku 2 a tabuľku 3).

#### Ukončenie liečby

Liečba Reblozylom sa má ukončiť, ak pacienti nevykazujú zníženie záťaže transfúziou (u pacientov s  $\beta$ -talasémiou závislou od transfúzie) alebo zvýšenie východiskovej hodnoty Hb bez podávania transfúzií (u pacientov s  $\beta$ -talasémiou nezávislou od transfúzie), alebo zníženie záťaže transfúziou bez zvýšenia hladiny Hb oproti východiskovej hodnote (u pacientov s MDS) po 9 týždňoch liečby (3 dávky) pri podávaní maximálnej dávky a neexistujú žiadne alternatívne vysvetlenia stavu bez odpovede (napr. krvácanie, chirurgický výkon, iné sprievodné ochorenia), alebo ak sa kedykoľvek vyskytne neprijateľná toxicita.

#### Osobitné populácie

##### *Starší pacienti*

Nie je potrebná žiadna úprava začiatkovej dávky Reblozylu (pozri časť 5.2). U pacientov s  $\beta$ -talasémiou vo veku  $\geq 60$  rokov sú k dispozícii obmedzené údaje.

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s hladinou celkového bilirubínu (BIL)  $>$  horná hranica normálu (upper limit of normal, ULN) a/alebo s hladinou alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST)  $< 3 \times$  ULN nie je potrebná žiadna úprava začiatkovej dávky (pozri časť 5.2).

Pre nedostatok údajov nemožno vydať osobitné odporúčanie týkajúce sa dávky u pacientov s hladinou ALT alebo AST  $\geq 3 \times$  ULN alebo s  $\geq 3$ . stupňom poruchy funkcie pečene podľa CTCAE (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (individuálna odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR] 30 až 89 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava začiatkovej dávky.

Pre nedostatok klinických údajov nemožno vydať osobitné odporúčanie týkajúce sa dávky u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (individuálna eGFR  $< 30$  ml/min) (pozri časť 5.2). U pacientov s poruchou funkcie obličiek na začiatku liečby sa pozorovala vyššia expozícia (pozri časť 5.2). U týchto pacientov je preto potrebné dôkladne sledovať nežiaduce reakcie a podľa toho upravovať dávku (pozri tabuľku 6).

##### *Pediatrická populácia*

Použitie Reblozylu sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu myelodysplastických syndrémov ani pediatrických pacientov mladších ako 6 rokov pri  $\beta$ -talasémii. Bezpečnosť a účinnosť Reblozylu u pediatrických pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené pri  $\beta$ -talasémii. Predklinické údaje, pozri časť 5.3.

### Spôsob podávania

Na subkutánne použitie.

Po rekonštitúcii sa má roztok Reblozylu subkutánne podať do ramena, stehna alebo brucha. Presný celkový objem dávky rekonštituovaného roztoku potrebný pre pacienta sa má vypočítať a pomaly naťahovať z jednodávkovej injekčnej liekovky (jednodávkových injekčných liekoviek) do injekčnej striekačky.

Odporúčaný maximálny objem lieku na jedno miesto podania injekcie je 1,2 ml. Ak sa vyžaduje objem vyšší ako 1,2 ml, celkový objem sa má rozdeliť na samostatné injekcie s podobným objemom a podať každú do iného miesta, s rovnakým anatomickým umiestnením, ale na opačných stranách tela.

Ak sa vyžaduje podať viacero injekcií, pri každom subkutánnom podaní injekcie sa musí použiť nová injekčná striekačka a ihla. Z jednej injekčnej liekovky možno podať najviac jednu dávku.

Ak bol roztok Reblozylu po rekonštitúcii uchovávaný v chladničke, 15 až 30 minút pred podaním injekcie sa má vybrať z chladničky, aby dosiahol izbovú teplotu. Znížia sa tak nepríjemné pocity pri podaní injekcie.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Tehotenstvo (pozri časť 4.6).
- Pacienti, u ktorých sa požaduje liečba kontroly rastu EMH más (pozri časť 4.4).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

#### Tromboembolické príhody

Tromboembolické príhody (*thromboembolic events*, TEE) boli hlásené u 3,6 % (8/223) pacientov s  $\beta$ -talasémiou liečených luspaterceptom v dvojito zaslepenej fáze pivotnej štúdie u pacientov závislých od transfúzie a u 0,7 % (1/134) pacientov počas otvorenej fázy pivotnej štúdie u pacientov nezávislých od transfúzie. K hláseným TEE patrili hlboká žilová trombóza (*deep vein thrombosis*, DVT), trombóza portálnej žily, pľúcna embólia, ischemická cievna mozgová príhoda a povrchová tromboflebitída (pozri časť 4.8). Všetci pacienti s TEE boli splenektomizovaní a mali najmenej jeden ďalší rizikový faktor vzniku TEE (napr. trombocytóza v anamnéze alebo súbežné užívanie hormonálnej substitučnej liečby). Výskyt TEE nekoreloval so zvýšenými hladinami Hb. Má sa zvážiť pomer možného prínosu liečby luspaterceptom a možného rizika vzniku TEE u pacientov s  $\beta$ -talasémiou so splenektómiou a s inými rizikovými faktormi vzniku TEE. Tromboprofylaxia podľa súčasných klinických odporúčaní sa musí zvážiť u pacientov s  $\beta$ -talasémiou s vyšším rizikom.

U pacientov s MDS sa hlásili TEE u 3,9 % (13/335) pacientov, ktorí boli liečení luspaterceptom. Hlásené TEE zahŕňali ischémiu mozgu a cievnu mozgovú príhodu u 1,2 % (4/335) pacientov. Všetky TEE sa vyskytli u pacientov s významnými rizikovými faktormi (atriálna fibrilácia, cievna mozgová príhoda alebo srdcové zlyhávanie a choroba periférnych ciev) a nesúviseli so zvýšenými hladinami Hb, trombocytov alebo hypertenziou.

#### Extramedulárne hemopoetické masy

U pacientov s  $\beta$ -talasémiou závislou od transfúzie sa pozoroval výskyt extramedulárnych hemopoetických (EMH) más u 3,2 % (10/315) pacientov, ktorí sa liečili luspaterceptom v pivotnej štúdiu a v dlhodobej následnej štúdiu. Symptómy kompresie miechy v dôsledku EMH más sa vyskytli u 1,9 % (6/315) pacientov liečených luspaterceptom (pozri časť 4.8).

U pacientov s  $\beta$ -talasémiou nezávislou od transfúzie sa pozoroval výskyt EMH más u 6,3 % (6/96) pacientov, ktorí sa liečili luspaterceptom v pivotnej štúdií. Kompresia miechy v dôsledku EMH más sa vyskytla u 1,0 % (1/96) pacientov liečených luspaterceptom. Počas otvorenej časti štúdie sa pozoroval výskyt EMH más u 2 ďalších pacientov, celkovo u 8/134 (6,0 %) pacientov (pozri časť 4.8).

U pacientov s EMH masami môže počas liečby dôjsť k zhoršeniu týchto más a komplikáciám. Prejavy a príznaky sa môžu líšiť v závislosti od anatomického umiestnenia. Na začiatku liečby a počas liečby je potrebné u pacientov sledovať symptómy a prejavy alebo komplikácie, ktoré sú následkom EMH más a liečiť ich v súlade s klinickými odporúčaniami. V prípade výskytu závažných komplikácií v dôsledku EMH más sa musí liečba luspaterceptom ukončiť.

#### Zvýšený krvný tlak

V pivotných štúdiách zameraných na MDS a  $\beta$ -talasémiu pacienti liečení luspaterceptom vykazovali priemerné zvýšenie systolického a diastolického krvného tlaku až o 5 mmHg oproti východiskovým hodnotám (pozri časť 4.8).

U pacientov s  $\beta$ -talasémiou nezávislou od transfúzie liečených luspaterceptom sa počas prvých 12 mesiacov liečby pozoroval zvýšený výskyt hypertenzie (pozri časť 4.8).

Liečba sa môže začať len v prípade, ak je krvný tlak primerane kontrolovaný. Krvný tlak sa má monitorovať pred každým podaním luspaterceptu. Môže byť potrebné upraviť dávku luspaterceptu alebo sa môže jeho podanie oddialiť a hypertenzia sa má u pacientov liečiť podľa aktuálnych klinických odporúčaní (pozri tabuľku 6, časť 4.2). V prípade pretrvávajúcej hypertenzie alebo exacerbácie už existujúcej hypertenzie sa má prehodnotiť potenciálny prínos liečby Reblozylom.

#### Traumatická zlomenina

U pacientov s  $\beta$ -talasémiou závislou od transfúzie sa u 0,4 % (1/223) pacientov liečených luspaterceptom pozorovali traumatické zlomeniny.

U pacientov s  $\beta$ -talasémiou nezávislou od transfúzie sa u 8,3 % (8/96) pacientov liečených luspaterceptom pozorovali traumatické zlomeniny. Pacienti majú byť informovaní o riziku traumatickej zlomeniny.

#### Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne oficiálne klinické štúdie interakcií. Súbežné užívanie chelátorov železa nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku luspaterceptu.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Reblozylom a počas najmenej 3 mesiacov od poslednej dávky. Pred začatím liečby Reblozylom sa u žien vo fertilnom veku musí vykonať tehotenský test a musí sa im poskytnúť karta pacientky.

#### Gravidita

Liečba Reblozylom sa nemá začať, ak je žena gravidná (pozri časť 4.3).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Reblozylu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Reblozyl je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Ak pacientka otehotnie, podávanie Reblozylu sa má prerušiť.

## Dojčenie

Nie je známe, či sa luspatercept alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Luspatercept sa zistil v mlieku laktujúcich samíc potkanov (pozri časť 5.3). Vzhľadom na to, že nie sú známe nežiaduce účinky luspaterceptu na novorodencov/dojčatá, rozhodnutie, či ukončiť dojčenie počas liečby Reblozylom a počas 3 mesiacov od poslednej dávky alebo či prerušiť liečbu Reblozylom, sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

## Fertilita

Nie je známy účinok luspaterceptu na fertilitu u ľudí. Na základe zistení u zvierat luspatercept môže u žien zhoršiť fertilitu (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Reblozyl môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Schopnosť reagovať pri vykonávaní týchto činností môže byť znížená vzhľadom na riziko výskytu únavy, vertiga, závratu alebo synkopy (pozri časť 4.8). Preto je potrebné pacientov poučiť, aby boli obozretní, pokiaľ nezistia, ako liek ovplyvňuje ich schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn profilu bezpečnosti

#### *Myelodysplastické syndrómy*

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na liek u pacientov užívajúcich Reblozyl (najmenej 15 % pacientov) boli únava, hnačka, nauzea, asténia, závrat, periférny edém a bolesť chrbta. K najčastejšie hláseným nežiaducim reakciám na liek  $\geq 3$ . stupňa (najmenej 2 % pacientov) patrili hypertenzné príhody (12,5 %), synkopa (3,6 %), dyspnoe (2,7 %), únava (2,4 %) a trombocytopenia (2,4 %). Najčastejšie hlásenými závažnými nežiaducimi reakciami na liek (najmenej 1 % pacientov) boli infekcia močových ciest (1,8 %), dyspnoe (1,5 %) a bolesť chrbta (1,2 %).

Počas prvých 3 mesiacov liečby sa častejšie vyskytli asténia, únava, nauzea, hnačka, hypertenzia, dyspnoe, závrat a bolesť hlavy.

K prerušeniu liečby kvôli nežiaducej udalosti došlo u 10,1 % pacientov liečených luspaterceptom. Najčastejším dôvodom prerušenia liečby v skupine liečenej luspaterceptom bola progresia prebiehajúceho MDS.

Podanie dávky sa kvôli hladine Hb  $\geq 12,0$  g/dl pred podaním dávky oddialilo u 24,3 % pacientov liečených luspaterceptom.

#### *$\beta$ -talasémia závislá od transfúzie*

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na liek u pacientov používajúcich Reblozyl (najmenej 15 % pacientov) boli bolesť hlavy, bolesť kostí a artralgia. Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou na liek  $\geq 3$ . stupňa bola hyperurikémia. K najzávažnejším hláseným nežiaducim reakciám patrili tromboembolické príhody, a to hlboká žilová trombóza, ischemická cievna mozgová príhoda, trombóza portálnej žily a pľúcna embólia (pozri časť 4.4).

Počas prvých 3 mesiacov liečby sa častejšie vyskytla bolesť kostí, asténia, únava, závrat a bolesť hlavy.

K prerušeniu liečby kvôli nežiaducej reakcii došlo u 2,6 % pacientov liečených luspaterceptom. Nežiaducimi reakciami vedúcimi k prerušeniu liečby v ramene liečby používajúcom luspatercept boli artralgia, bolesť chrbta, bolesť kostí a bolesť hlavy.

#### *$\beta$ -talasémia nezávislá od transfúzie*

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov liečených Reblozylom (minimálne 15 % pacientov) boli bolesť kostí, bolesť hlavy, artralgia, bolesť chrbta, prehypertenzia a hypertenzia.



Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou  $\geq 3$ . stupňa a najzávažnejšou hlásenou nežiaducou reakciou (minimálne 2 % pacientov) bola traumatická zlomenina. Kompresia miechy v dôsledku EMH más sa objavila u 1,0 % pacientov.

Počas prvých 3 mesiacov liečby sa častejšie vyskytla bolesť kostí, bolesť chrbta, infekcia horných dýchacích ciest, artralgia, bolesť hlavy a prehypertenzia.

Väčšina nežiaducich reakcií nebola závažná a nevyžadovala si prerušenie liečby. K prerušeniu liečby v dôsledku nežiaducej reakcii došlo u 3,1 % pacientov liečených luspaterceptom. Nežiaducimi reakciami vedúcimi k prerušeniu liečby boli kompresie miechy, extramedulárna hemopoéza a artralgia.

#### Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke

Najvyššia frekvencia výskytu každej nežiaducej reakcie, ktorá sa u pacientov pozorovala a hlásila v pivotných štúdiách zameraných na MDS,  $\beta$ -talasémiu a v dlhodobej následnej štúdii, je uvedená v tabuľke 7 nižšie. Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a preferovaného termínu. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 7: Nežiaduce reakcie na liek (adverse drug reactions, ADR) u pacientov s MDS a/alebo  $\beta$ -talasémiou liečených Reblozylom v štyroch pivotných štúdiách**

Trieda orgánových systémov	Preferovaný termín	Frekvencia (všetky stupne) pri MDS	Frekvencia (všetky stupne) pri $\beta$ -talasémii
<b>Infekcie a nákazy</b>	bronchitída	Časté	Časté <sup>a</sup>
	infekcia močových ciest	Veľmi časté	Časté <sup>a</sup>
	infekcia dýchacích ciest	Časté	
	infekcia horných dýchacích ciest	Časté	Veľmi časté <sup>a</sup>
	chrípka	Časté	Veľmi časté
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	extramedulárna hemopoéza <sup>VI</sup>	Neznáme <sup>VII</sup>	Časté
	trombocytopenia	Časté	
<b>Poruchy imunitného systému</b>	precitlivenosť <sup>I, VI</sup>	Časté	Časté
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	hyperurikémia	Časté	Časté
	dehydratácia	Časté	
	znížená chuť do jedla	Časté	
	porucha rovnováhy elektrolytov <sup>IX</sup>	Veľmi časté	
<b>Psychické poruchy</b>	nespavosť	Časté	Veľmi časté <sup>b</sup>
	úzkosť	Časté	Časté
	podráždenosť		Časté
	stav zmätenosti	Časté	
<b>Poruchy nervového systému</b>	závrat	Veľmi časté	Veľmi časté
	bolesť hlavy	Veľmi časté	Veľmi časté
	migréna		Časté <sup>b</sup>
	kompresia miechy <sup>VI</sup>		Časté
	synkopa/presynkopa	Časté	Časté <sup>a</sup>
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	vertigo/polohové vertigo	Časté	Časté <sup>a</sup>
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	atriálna fibrilácia	Časté	

	srdcové zlyhávanie	Časté	
<b>Poruchy ciev</b>	prehypertenzia		Veľmi časté <sup>b</sup>
	hypertenzia <sup>II, VI</sup>	Veľmi časté	Veľmi časté
	tachykardia	Časté	
	tromboembolické príhody <sup>IV, VI</sup>	Časté	Časté
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	kašeľ	Veľmi časté	
	epistaxa	Časté	Časté <sup>b</sup>
	dyspnoe <sup>VIII</sup>	Veľmi časté	Časté
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	bolesť brucha	Časté	Veľmi časté <sup>b</sup>
	abdominálny diskomfort	Časté	
	hnačka	Veľmi časté	Veľmi časté <sup>a</sup>
	nauzea	Veľmi časté	Veľmi časté
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	hyperhidróza	Časté	
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	bolesť chrbta	Veľmi časté	Veľmi časté
	artralgia <sup>VI</sup>	Časté	Veľmi časté
	bolesť kostí <sup>VI</sup>	Časté	Veľmi časté
	myalgia	Časté	
	svalová slabosť	Časté	
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	proteinúria		Časté <sup>b</sup>
	albuminúria		Časté <sup>b</sup>
	porucha funkcie obličiek <sup>x</sup>	Časté	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	nekardiálna bolesť	Časté	
	ochorenie podobné chrípke	Časté	
	únava	Veľmi časté	Veľmi časté <sup>a</sup>
	asténia	Veľmi časté	Veľmi časté
	reakcia v mieste podania injekcie <sup>III, VI</sup>	Časté	Časté
	periférny edém	Veľmi časté	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Časté	Časté <sup>v</sup>
	zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Časté	Veľmi časté <sup>v</sup>
	zvýšená hladina bilirubínu v krvi	Časté	Veľmi časté <sup>v</sup>
	zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy	Časté	
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>	traumatická zlomenina <sup>VI</sup>		Časté <sup>b</sup>

Štyri pivotné štúdie sú ACE-536-MDS-001 (MDS refraktérny na ESA-alebo intolerantný na ESA), ACE-536-MDS-002 (MDS), ACE-536-B-THAL-001 (β-talasémia závislá od transfúzie) a ACE-536-B-THAL-002 (β-talasémia nezávislá od transfúzie).

<sup>I</sup>K precitlivosti patria opuch očných viečok, precitlivosť na liek, opuch tváre, periorbitálny opuch, opuch tváre, angioedém, opuch pier, lieková erupcia.

<sup>II</sup>Hypertenzia zahŕňa esenciálnu hypertenziu, hypertenziu a hypertenznú krízu.

<sup>III</sup>K reakciám v mieste podania injekcie patria erytém v mieste podania injekcie, pruritus v mieste podania injekcie, opuch v mieste podania injekcie a vyrážka v mieste podania injekcie.

<sup>IV</sup>K TEE patria hlboká žilová trombóza, trombóza portálnej žily, ischemická cievna mozgová príhoda a pľúcna embólia.

<sup>v</sup> Frekvencia je založená na laboratórných hodnotách akéhokoľvek stupňa.

<sup>vi</sup> Pozri časť 4.8 Opis vybraných nežiaducich reakcií.

<sup>vii</sup> Hlásená iba po uvedení lieku na trh

<sup>viii</sup> Dyspnoe zahŕňa dyspnoe pri fyzickej námahe v štúdiu ACE-536-MDS-002.

<sup>ix</sup> Porucha rovnováhy elektrolytov zahŕňa poruchy metabolizmu kostí, vápnika, horčíka a fosforu a rovnováhy elektrolytov a tekutín.

<sup>x</sup> Nežiaduca reakcia zahŕňa podobné/združené pojmy.

<sup>a</sup> Nežiaduce reakcie pozorované pri  $\beta$ -talasémii závislej od transfúzie v štúdiu ACE-536-B-THAL-001.

<sup>b</sup> Nežiaduce reakcie pozorované pri  $\beta$ -talasémii nezávislej od transfúzie v štúdiu ACE-536-B-THAL-002.

## Opis vybraných nežiaducich reakcií

### *Bolesť kostí*

Bolesť kostí bola hlásená u 2,4 % pacientov s MDS liečených luspaterceptom, pričom všetky udalosti boli 1. – 2. stupňa.

Bolesť kostí bola hlásená u 19,7 % pacientov s  $\beta$ -talasémiou závislou od transfúzie liečených luspaterceptom (placebo 8,3 %), pričom väčšina udalostí (41/44) bola 1. – 2. stupňa a 3 udalosti 3. stupňa. Jedna zo 44 udalostí bola závažná a 1 udalosť viedla k prerušeniu liečby. Bolesť kostí bola najčastejšia v prvých 3 mesiacoch (16,6 %) v porovnaní so 4. – 6. mesiacom (3,7 %).

Bolesť kostí bola hlásená u 36,5 % pacientov s  $\beta$ -talasémiou nezávislou od transfúzie liečených luspaterceptom (placebo 6,1 %), pričom väčšina udalostí (32/35) bola 1. – 2. stupňa a 3 udalosti 3. stupňa. U žiadneho pacienta nedošlo k ukončeniu liečby v dôsledku bolesti kostí.

### *Artralgia*

Artralgia bola hlásená u 7,2 % pacientov s MDS liečených luspaterceptom, pričom 0,6 % bolo  $\geq$  3. stupňa.

Artralgia bola hlásená u 19,3 % pacientov s  $\beta$ -talasémiou závislou od transfúzie liečených luspaterceptom (placebo 11,9 %) a viedla k prerušeniu liečby u 2 pacientov (0,9 %).

Artralgia bola hlásená u 29,2 % pacientov s  $\beta$ -talasémiou nezávislou od transfúzie liečených luspaterceptom (placebo 14,3 %), pričom väčšina udalostí bola (26/28) 1. – 2. stupňa a 2 udalosti 3. stupňa. Artralgia viedla k prerušeniu liečby u 1 pacienta (1,0%).

### *Hypertenzia*

Pacienti s MDS a  $\beta$ -talasémiou liečení luspaterceptom vykazovali priemerné zvýšenie systolického a diastolického krvného tlaku až o 5 mmHg oproti východiskovým hodnotám, čo sa nepozorovalo u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Hypertenzné udalosti boli hlásené u 12,5 % pacientov s MDS liečených luspaterceptom (placebo 9,2 %). Hypertenzné udalosti 3. stupňa boli hlásené u 25/335 pacientov (7,5 %) liečených luspaterceptom (placebo 3,9 %).

Hypertenzia bola hlásená u 19,8 % pacientov s  $\beta$ -talasémiou nezávislou od transfúzie liečených luspaterceptom (placebo 2,0). Väčšina udalostí (16/19) bola 1. – 2. stupňa a 3 udalosti 3. stupňa (3,1 %) u pacientov liečených luspaterceptom (placebo 0,0 %). U pacientov s  $\beta$ -talasémiou nezávislou od transfúzie liečených luspaterceptom sa pozoroval zvýšený výskyt hypertenzie počas prvých 8 – 12 mesiacov. Pozri časť 4.4.

Hypertenzia bola hlásená u 8,1 % pacientov s  $\beta$ -talasémiou závislou od transfúzie liečených luspaterceptom (placebo 2,8 %). Pozri časť 4.4. Udalosti 3. stupňa boli hlásené u 4 pacientov (1,8 %) liečených luspaterceptom (placebo 0,0 %).

### *Precitlivosť*

Reakcie hypersenzitívneho typu zahŕňali opuch očných viečok, precitlivosť na liek, opuch tváre, periorbitálny opuch, opuch tváre, angioedém, opuch pier, liekovú erupciu.

Reakcie hypersenzitívneho typu boli hlásené u 4,6 % pacientov s MDS (placebo 2,6 %), pričom všetky udalosti boli u pacientov liečených luspaterceptom 1. – 2. stupňa.

Opuch tváre sa vyskytol u 3,1 % pacientov s  $\beta$ -talasémiou nezávislou od transfúzie (placebo 0,0 %).

Reakcie hypersenzitívneho typu boli hlásené u 4,5 % pacientov s  $\beta$ -talasémiou závislou od transfúzie liečených luspaterceptom (placebo 1,8 %), pričom všetky udalosti boli 1. – 2. stupňa. Precitlivosť viedla k prerušeniu liečby u 1 pacienta (0,4 %).

#### *Reakcie v mieste podania injekcie*

Reakcie v mieste podania injekcie zahŕňali erytém v mieste podania injekcie, pruritus v mieste podania injekcie, opuch v mieste podania injekcie a vyrážku v mieste podania injekcie.

Reakcie v mieste podania boli hlásené u 3,6 % pacientov s MDS.

Reakcie v mieste podania boli hlásené u 2,2 % pacientov s  $\beta$ -talasémiou závislou od transfúzie (placebo 1,8 %), pričom všetky udalosti boli 1. stupňa a žiadna z nich nevedla k prerušeniu liečby.

Reakcie v mieste podania boli hlásené u 5,2 % pacientov s  $\beta$ -talasémiou nezávislou od transfúzie (placebo 0,0 %), pričom všetky udalosti boli 1. stupňa a žiadna nevedla k prerušeniu liečby.

#### *Tromboembolické príhody*

TEE zahŕňali hlbokú žilovú trombózu, trombózu portálnej žily, ischemickú cievnu mozgovú príhodu a pľúcnu embóliu.

TEE boli hlásené u 3,9 % MDS pacientov (placebo 3,9 %). Hlásené TEE zahŕňali ischémiu mozgu a cievnu mozgovú príhodu u 1,2 % pacientov. Všetky TEE sa vyskytli u pacientov s významnými rizikovými faktormi (atriálna fibrilácia, cievna mozgová príhoda alebo srdcové zlyhávanie a choroba periférnych ciev) a nesúviseli so zvýšenými hladinami Hb, trombocytov alebo hypertenziou. Pozri časť 4.4.

TEE sa vyskytli u 3,6 % pacientov s  $\beta$ -talasémiou závislou od transfúzie, ktorí dostávali luspatercept (placebo 0,9 %).

V otvorenej fáze pivotnej štúdie s  $\beta$ -talasémiou nezávislou od transfúzie sa TEE (povrchová tromboflebitída) vyskytla u 0,7 % pacientov.

Všetky TEE boli hlásené u pacientov, ktorí podstúpili splenektómiu a mali minimálne jeden ďalší rizikový faktor. Pozri časť 4.4.

#### *Extramedulárne hemopoetické masy*

EMH masy sa vyskytli u 10/315 (3,2 %) pacientov s  $\beta$ -talasémiou závislou od transfúzie, ktorým sa podával luspatercept (placebo 0,0 %). Päť udalostí malo 1.-2. stupeň závažnosti, 4 udalosti mali 3. stupeň a 1 udalosť bola 4. stupňa. Traja pacienti ukončili liečbu v dôsledku EMH más. Pozri časť 4.4.

EMH masy sa vyskytli u 6/96 (6,3 %) pacientov s  $\beta$ -talasémiou nezávislou od transfúzie, ktorým sa podával luspatercept (placebo 2,0 %). Väčšina (5/6) pacientov mala 2. stupeň závažnosti, 1 pacient mal 1. stupeň. Jeden pacient ukončil liečbu v dôsledku EMH más. Počas otvorenej časti štúdie sa pozoroval výskyt EMH más u 2 ďalších pacientov, celkovo u 8/134 (6,0 %) pacientov. Väčšina (7/8) bola 1.-2. stupňa závažnosti, zvládnutelná štandardnými klinickými postupmi. U 6/8 pacientov sa po vzniku udalosti pokračovalo v liečbe luspaterceptom. Pozri časť 4.4.

EMH masy sa tiež môžu objaviť po predĺženej liečbe luspaterceptom (tj. po 96 týždňoch).

### *Kompresia miechy*

Kompresia miechy alebo symptómy v dôsledku EMH más sa vyskytli u 6/315 (1,9 %) pacientov s  $\beta$ -talasémiou závislou od transfúzie, ktorým sa podával luspatercept (placebo 0,0 %). Štyria pacienti ukončili liečbu z dôvodu symptómov  $\geq 3$ . stupňa alebo kompresie miechy.

U 1/96 (1,0 %) pacientov s  $\beta$ -talasémiou nezávislou od transfúzie s výskytom EMH más v anamnéze, ktorým sa podával luspatercept (placebo 0,0 %), sa objavila kompresia miechy v dôsledku EMH más. Tento pacient ukončil liečbu z dôvodu kompresie miechy 4. stupňa. Pozri časť 4.4.

### *Traumatická zlomenina*

Traumatická zlomenina sa vyskytla u 1 (0,4 %) pacienta s  $\beta$ -talasémiou závislou od transfúzie, ktorý bol liečený luspaterceptom (placebo 0,0 %).

Traumatická zlomenina sa vyskytla u 8 (8,3 %) pacientov s  $\beta$ -talasémiou nezávislou od transfúzie, ktorým sa podával luspatercept (placebo 2,0 %), pričom udalosti 3. stupňa boli hlásené u 4 pacientov (4,2 %) liečených luspaterceptom a u 1 pacienta (2,0 %) s placebom.

### *Imunogenita*

V klinických štúdiách zameraných na MDS analýza vykonaná u 395 pacientov s MDS, ktorí boli liečení luspaterceptom a u ktorých bolo možné hodnotiť prítomnosť protilátok proti luspaterceptu, preukázala, že 36 (9,1 %) pacientov s MDS malo pozitívny výsledok testu na protilátky proti luspaterceptu, ktoré sa objavili počas liečby, vrátane 18 (4,6 %) pacientov s MDS, ktorí mali neutralizujúce protilátky proti luspaterceptu.

V klinických štúdiách zameraných na  $\beta$ -talasémiu závislou od transfúzie a nezávislou od transfúzie analýza vykonaná u 380 pacientov s  $\beta$ -talasémiou, ktorí boli liečení luspaterceptom a u ktorých bolo možné hodnotiť prítomnosť protilátok proti luspaterceptu, preukázala, že 7 (1,84 %) pacienti mali pozitívny výsledok testu na protilátky proti luspaterceptu, ktoré sa objavili počas liečby, vrátane 5 (1,3 %) pacientov, ktorí mali neutralizujúce protilátky proti luspaterceptu.

Koncentrácia luspaterceptu v sére mala tendenciu klesať pri prítomnosti protilátok proti luspaterceptu. U pacientov s protilátkami proti luspaterceptu neboli hlásené žiadne závažné systémové reakcie z precitlivosti. Reakcie hypersenzitívneho typu ani reakcie v mieste podania injekcie nijako nesúviseli s prítomnosťou protilátok proti luspaterceptu. U pacientov s protilátkami proti luspaterceptu, ktoré sa vyskytli počas liečby, bola vyššia pravdepodobnosť, že budú hlásiť závažnú nežiaducu udalosť súvisiacu s liečbou (69,4 % [25/36] pacientov pozitívnych na protilátky proti luspaterceptu vs. 45,7 % [164/359] pacientov negatívnych na protilátky proti luspaterceptu) alebo závažnú nežiaducu udalosť súvisiacu s liečbou 3. alebo 4. stupňa (77,8 % [28/36] pacientov pozitívnych na protilátky proti luspaterceptu vs. 56,8 % [204/359] pacientov negatívnych na protilátky proti luspaterceptu) v porovnaní s pacientami bez protilátok proti luspaterceptu v súhrnnom súbore pacientov s MDS závislých od transfúzie.

### Iné špeciálne populácie

#### *Pacienti s MDS bez prstencových sideroplastov (ring sideroplast, RS-)*

U pacientov RS- je vyššia pravdepodobnosť výskytu závažných nežiaducich udalostí, nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou 5. stupňa, nežiaducich udalostí vedúcich k prerušeniu liečby liekom alebo zníženiu dávky v porovnaní s pacientmi s prstencovými sideroplastami (RS+). V štúdií ACE-536-MDS-002 mali pacienti RS- vyššiu incidenciu niektorých nežiaducich reakcií v porovnaní s pacientmi RS+ v oboch liečených skupinách. Pri porovnávaní podskupín RS v skupine s luspaterceptom sa v podskupine RS- častejšie vyskyli asténia, nauzea, vracanie, dyspnoe, kašeľ, tromboembolické príhody, zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy, zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy a trombocytopenia.

#### *Pacienti s MDS s mutačným stavom SF3B1 „nezmutovaný“*

U pacientov s mutačným stavom SF3B1 „nezmutovaný“ bola vyššia pravdepodobnosť výskytu nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou 3. alebo 4. stupňa, závažných nežiaducich udalostí,

nežiaducích udalostí súvisiacich s liečbou 5. stupňa, nežiaducích udalostí vedúcich k prerušeniu liečby, zníženiu dávky, ako aj k prerušeniu podávania v porovnaní s pacientami s mutačným stavom SF3B1 „zmutovaný“. Známe nežiaduce reakcie na luspatercept s frekvenciou vyššou  $\geq 3\%$  v podskupine užívajúcej luspatercept so stavom SF3B1 „nezmutovaný“ zahŕňali vracanie, dyspnoe a hypertenziu.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Predávkovanie luspaterceptom môže spôsobiť zvýšenie hodnôt Hb nad požadovanú hladinu. V prípade predávkovania sa má liečba luspaterceptom oddialiť, pokiaľ sa nedosiahne hladina Hb  $\leq 11$  g/dl.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antianemiká, iné antianemiká, ATC kód: B03XA06.

#### Mechanizmus účinku

Luspatercept, látka spôsobujúca dozrievanie erytroidných buniek, je rekombinantný fúzny proteín, ktorý viaže vybrané ligandy superrodiny transformujúceho rastového faktora- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ). Väzbou na špecifické endogénne ligandy (napr. GDF-11, aktivín B) luspatercept inhibuje Smad2/3 signalizáciu, čo vedie k dozrievaniu erytroidných buniek prostredníctvom expanzie a diferenciácie erytroidných prekursorov neskorých štádií (normoblastov) v kostnej dreni, čím sa obnovuje účinná erytropoéza. Smad2/3 signalizácia je abnormálne vysoká v modeloch ochorení vyznačujúcich sa neúčinnou erytropoézou, t.j. MDS a  $\beta$ -talasémia, a v kostnej dreni u pacientov s MDS.

#### Somatické mutácie u pacientov s MDS

Luspatercept preukázal klinický prínos a výhodnosť oproti epoetínu alfa v rámci viacerých genetických mutácií, ktoré sa často vyskytujú pri MDS nižšieho rizika, s výnimkou mutácie CBL génu.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### *Myelodysplastické syndrómy*

Účinnosť a bezpečnosť luspaterceptu sa hodnotila v multicentrickej, randomizovanej, otvorenej, aktívne kontrolovanej štúdií fázy 3 COMMANDS (ACE-536-MDS-002), v ktorej sa porovnával luspatercept s epoetínom alfa u pacientov s anémiou v dôsledku MDS veľmi nízkeho, nízkeho a stredného rizika na základe revidovaného medzinárodného systému prognostického hodnotenia (*International Prognostic Scoring System-Revised*, IPSS-R) alebo s myelodysplastickým/ myeloproliferatívnym novotvarom s prstencovými sideroblastami a trombocytózou (MDS/MPN RS-T) u pacientov, ktorí neboli predtým liečení látkou stimulujúcou erytropoézu (*erythropoiesis-stimulating agent*, ESA) (s endogénnymi hladinami sEPO  $< 500$  U/l) a ktorí potrebovali transfúzie erytrocytov. Na to, aby boli pacienti spôsobilí, museli mať minimálne 8 týždňov pred randomizáciou potvrdených 2 až 6 jednotiek RBC/8 týždňov. Pacienti s MDS s deléciou 5q (del5q) boli zo štúdie vylúčení.

Pacienti boli liečení minimálne 24 týždňov, kým sa u pacienta neprejavili neprijateľné toxicity, neodvolal súhlas alebo nesplnil akékoľvek iné kritériá na prerušenie liečby. V prípade klinického prínosu (definovaného ako zníženie transfúzií o  $\geq 2$  jednotky pRBC/8 týždňov v porovnaní s východiskovým stavom) a absencie progresie ochorenia liečba pokračovala aj po 24. týždni. Na

základe výsledku týchto hodnotení pacienti buď prerušili liečbu a vstúpili do obdobia následného sledovania po liečbe, alebo pokračovali v nezaslepanej liečbe (luspaterceptom alebo epoetínom alfa) dovtedy, kým spĺňali uvedené kritériá, alebo až kým sa u pacienta neprejavili neprijateľné toxicity, neodvolal súhlas alebo nesplnil akékoľvek iné kritériá na prerušenie liečby.

Celkovo bolo 363 pacientov randomizovaných na subkutánne podávanie luspaterceptu (N = 182) v dávke 1,0 mg/kg každé 3 týždne alebo epoetínu alfa (N = 181) v dávke 450 U/kg každý týždeň. Randomizácia bola stratifikovaná podľa záťažou transfúziou RBC, stavu RS a východiskovej endogénnej hladiny erythropoetínu v sére (sEPO). Pre luspatercept boli povolené dve zvýšenia dávky (na 1,33 mg/kg a na 1,75 mg/kg). V prípade nežiaducich reakcií sa dávky pozastavili a následne znížili, v prípade zvýšenia hladiny hemoglobínu  $\geq 2$  g/dl oproti predchádzajúcemu cyklu sa dávky znížili a v prípade hladiny hemoglobínu  $\geq 12$  g/dl pred dávkou sa dávky pozastavili. Všetci pacienti dostávali najlepšiu podpornú starostlivosť (*best supportive care*, BSC) vrátane transfúzií RBC, používania antibiotík, antivírusovej a antimykotickej liečby a výživovej podpory podľa potreby. V najlepšej podpornej starostlivosti bola pre túto štúdiu vylúčená možnosť použitia inej ESA okrem skúšanej liečby. Kľúčové východiskové charakteristiky ochorenia u pacientov s MDS v štúdi ACE-536-MDS-002 sú uvedené v tabuľke 8.

**Tabuľka 8: Východiskové demografické údaje a charakteristiky ochorenia u pacientov s MDS v štúdi ACE-536-MDS-002**

	<b>Luspatercept (N = 182)</b>	<b>Epoetín alfa (N = 181)</b>
<b>Demografické údaje</b>		
<b>Vek<sup>a</sup> (roky)</b>		
Medián (min., max.)	74 (46; 93)	74 (31; 91)
<b>Vekové kategórie, n (%)</b>		
≤ 64 rokov	27 (14,8)	25 (13,8)
65 – 74 rokov	68 (37,4)	66 (36,5)
≥ 75 rokov	87 (47,8)	90 (49,7)
<b>Pohlavie, n (%)</b>		
Muž	109 (59,9)	92 (50,8)
Žena	73 (40,1)	89 (49,2)
<b>Rasa, n (%)</b>		
Ázijská	19 (10,4)	25 (13,8)
Černošská	2 (1,1)	0
Belošská	146 (80,2)	143 (79)
Nezistená alebo nehlásená	15 (8,2)	13 (7,2)
<b>Charakteristiky ochorenia</b>		
<b>Hb (g/dl), n (%)<sup>b</sup></b>		
Medián (min., max.)	7,80 (4,7; 9,2)	7,80 (4,5; 10,2)
<b>Čas od pôvodnej diagnózy MDS (mesiace)<sup>c</sup></b>		
Medián	7,97	5,13
<b>Kategórie hladín EPO v sére (U/l), n (%)<sup>d</sup></b>		
≤ 200	145 (79,7)	144 (79,6)
> 200	37 (20,3)	37 (20,4)
Medián hladiny EPO v sére	77,245	85,370
<b>Hladina feritínu v sére (µg/l)</b>	623,00	650,00
Medián (min., max.)	(12,4; 3 170,0)	(39,4; 6 960,5)
<b>Východiskové zaťaženie transfúziou/8 týždňov<sup>e</sup> (jednotky pRBC), n (%)</b>		
< 4 jednotky	118 (64,8)	111 (61,3)
≥ 4 jednotky	64 (35,2)	70 (38,7)
<b>Východisková klasifikácia MDS podľa WHO 2016, n (%)</b>		
MDS-SLD	1 (0,5)	4 (2,2)
	50 (27,5)	47 (26,0)
	2 (1,1)	6 (3,3)
	127 (69,8)	118 (65,2)

	<b>Luspatercept (N = 182)</b>	<b>Epoetín alfa (N = 181)</b>
MDS-MLD	2 (1,1)	5 (2,8)
MDS-RS-SLD	0	1 (0,6)
MDS-RS-MLD		
MDS/MPN-RS-T		
Chýbajúce		
<b>Kategória rizika podľa klasifikácie IPSS-R, n (%)</b>		
Veľmi nízke	16 (8,8)	17 (9,4)
Nízke	130 (71,4)	133 (73,5)
Stredné	34 (18,7)	29 (16,0)
Iné/chýbajúce	2 (1,1)	2 (1,1)
<b>Stav prstencových sideroblastov (podľa kritérií WHO), n (%)</b>		
RS+	133 (73,1)	130 (71,8)
RS-	49 (26,9)	50 (27,6)
Chýbajúce	0	1 (0,6)
<b>Mutačný stav SF3B1, n (%)</b>		
Mutovaný	114 (62,6)	101 (55,8)
Nezmutovaný	65 (35,7)	72 (39,8)
Chýbajúce	3 (1,6)	8 (4,4)

Hb = hemoglobín; IPSSR = International Prognostic Scoring System-Revised (revidovaný medzinárodný systém prognostického hodnotenia); MDS-SLD = MDS s dyspláziou jednej línie; MDS-MLD = MDS s dyspláziou viacerých línií; MDS-RS-SLD = MDS s prstencovými sideroblastami s dyspláziou jednej línie; MDS-RS-MLD = MDS s prstencovými sideroblastami s dyspláziou viacerých línií; MDS/MPN-RS-T = myelodysplastické/myeloproliferatívne novotvary s prstencovými sideroblastami a trombocytózou; RS+ = s prstencovými sideroblastami; RS- = bez prstencových sideroblastov; SF3B1 = mutácia faktora zostrihu 3B podjednotky 1A MDS

<sup>a</sup> Vek vypočítaný na základe dátumu podpisu informovaného súhlasu.

<sup>b</sup> Po uplatnení pravidla 14/3 dní (možno použiť len tie hladiny Hb, ktoré boli stanovené najmenej 14 dní po transfúzii a s výnimkou prípadov, keď prebehla ďalšia transfúzia do 3 dní po tomto stanovení hladiny Hb. V prípade, že do 3 dní po stanovení hladiny Hb prebehla transfúzia, táto hladina Hb sa použije bez ohľadu na to, že ubehlo < 14 dní od predchádzajúcej transfúzie), východisková hladina Hb (účinnosť) je definovaná ako najnižšia hladina Hb z centrálného alebo miestneho laboratória, alebo hladina Hb pred transfúziou z transfúzných záznamov v intervale 35 dní odo dňa podania alebo pred dňom podania prvej dávky skúšaného lieku, ak bola k dispozícii.

<sup>c</sup> Počet mesiacov od dátumu pôvodnej diagnózy do dátumu informovaného súhlasu.

<sup>d</sup> Východisková hladina EPO bola definovaná ako najvyššia hladina EPO v intervale 35 dní pred prvou dávkou skúšaného lieku.

<sup>e</sup> Získané v priebehu 8 týždňov pred randomizáciou.

Zhrnutie výsledkov účinnosti je uvedené nižšie.

**Tabuľka 9: Výsledky účinnosti u pacientov s MDS v štúdií ACE-536-MDS-002**

<b>Koncový ukazovateľ</b>	<b>Luspatercept (N = 182)</b>	<b>Epoetín alfa (N = 181)</b>
<b>Primárny koncový ukazovateľ</b>		
<b>• RBC-TI počas 12 týždňov so súvisiacim súčasným priemerným zvýšením hladiny Hb <math>\geq 1,5</math> g/dl (1. až 24. týždeň)</b>		
Počet pacientov odpovedajúcich na liečbu (miera odpovede %) (95 % IS)	110 (60,4) (52,9; 67,6)	63 (34,8) (27,9; 42,2)
Spoločný rozdiel v riziku (95 % IS) <sup>a</sup>	25,4 (15,8, 35,0)	
p-hodnota	< 0,0001	
Miera pravdepodobnosti (95 % IS) <sup>a</sup>	3,1 (2,0; 4,8)	
<b>Sekundárny koncový ukazovateľ</b>		
<b>• HI-E podľa IWG <math>\geq 8</math> týždňov (1. až 24. týždeň)<sup>b</sup></b>		



Koncový ukazovateľ	Luspatercept (N = 182)	Epoetín alfa (N = 181)
Počet pacientov odpovedajúcich na liečbu (miera odpovede %) (95 % IS)	135 (74,2) (67,2; 80,4)	96 (53,0) (45,5; 60,5)
Spoločný rozdiel v riziku (95 % IS) <sup>a</sup>	21,5 (12,2; 30,7)	
p-hodnota	< 0,0001	
Miera pravdepodobnosti (95 % IS) <sup>a</sup>	2,8 (1,8; 4,5)	
<b>• RBC-TI počas 24 týždňov (1. až 24. týždeň)</b>		
Počet pacientov odpovedajúcich na liečbu (miera odpovede %) (95 % IS)	87 (47,8) (40,4; 55,3)	56 (30,9) (24,3; 38,2)
Spoločný rozdiel v riziku (95 % IS) <sup>a</sup>	16,3 (7,1; 25,4)	
p-hodnota	0,0003	
Miera pravdepodobnosti (95 % IS) <sup>a</sup>	2,3 (1,4; 3,7)	
<b>• RBC-TI počas ≥ 24 týždňov (1. až 48. týždeň)</b>		
Počet odpovedajúcich na liečbu (miera odpovede %) (95 % IS)	99 (60,7) (52,8; 68,3)	66 (39,5) (32,1; 47,4)
Spoločný rozdiel v riziku (95 % IS) <sup>a</sup>	20,7 (10,8; 30,6)	
p-hodnota	p < 0,0001 <sup>c</sup>	
Miera pravdepodobnosti (95 % IS) <sup>a</sup>	2,6 (1,6; 4,3)	

EOT = koniec liečby; Hb = hemoglobín; NE = neodhadnuteľné; RBC = transfúzia erytrocytov

<sup>a</sup> Na základe CMH testu stratifikovaného podľa východiskového zaťaženia transfúziou RBCa (< 4, ≥ 4 jednotky pRBC), stavu RS (RS+, RS-) a hladiny sEPO (≤ 200, > 200 U/l). Uvedená je 1-stranná p-hodnota.

<sup>b</sup> HI-E = hematologické zlepšenie – erytroidy. Podiel pacientov spĺňajúcich kritériá pre HI-E podľa kritérií IWG (International Working Group) z roku 2006 sa zachoval v priebehu 56 po sebe nasledujúcich dní počas obdobia indikovanej liečby. U pacientov s východiskovou záťažou transfúziou RBC ≥ 4 jednotky/8 týždňov bolo HI-E definované ako zníženie transfúzie RBC najmenej o 4 jednotky/8 týždňov. U pacientov s východiskovou záťažou transfúziou RBC < 4 jednotky/8 týždňov bolo HI-E definované ako priemerné zvýšenie hladiny Hb o ≥ 1,5 g/dl v priebehu 8 týždňov bez podávania transfúzií RBC.

<sup>c</sup> Nominálna p-hodnota

Liečebný účinok luspaterceptu na RBC-TI ≥ 12 týždňov a zvýšenie hladiny Hb ≥ 1,5 g/dl bol vyšší ako u epoetínu alfa v rámci všetkých klinicky relevantných podskupín východiskových demografických údajov a väčšiny charakteristík ochorenia, s výnimkou pacientov bez prstencových sideroblastov, kde bol liečebný účinok luspaterceptu porovnateľný s epoetínom alfa.

#### *Myelodysplastické syndrómy u pacientov refraktérnych na ESA alebo intolerantných na ESA*

Účinnosť a bezpečnosť luspaterceptu sa hodnotila v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií 3. fázy MEDALIST (ACE-536-MDS-001) u dospelých pacientov s anémiou, u ktorých sa vyžadovala transfúzia RBC (≥ 2 jednotky/8 týždňov) pre MDS s veľmi nízkym, nízkym alebo stredným rizikom podľa IPSS-R a ktorí majú prstencové sideroblasty (≥ 15 %). Pacienti s MDS s del5q alebo bez prstencových sideroblastov (RS-) neboli do štúdie zaradení. Od pacientov sa vyžadovalo, buď aby mali absolvovanú liečbu ESA s nedostatočnou odpoveďou, aby nespĺňali podmienky pre ESA (nepravdepodobnosť odpovede na liečbu ESA určená hladinou erythropoetínu (EPO) v sére > 200 U/l), alebo aby netolerovali liečbu ESA.

Pacienti v oboch ramenách boli liečení 24 týždňov, potom pokračovali v liečbe, ak sa preukázal klinický prínos a neprítomnosť progresie ochorenia. Štúdia bola pri analýzach odslepená, ak všetci pacienti dostávali liečbu najmenej 48 týždňov alebo prerušili liečbu.

Celkovo 229 pacientov bolo randomizovaných na subkutánne podávanie luspaterceptu v dávke 1,0 mg/kg (N = 153) alebo placebo (N = 76) každé 3 týždne. Celkovo 128 (83,7 %) pacientov, ktorí dostávali luspatercept, a 68 (89,5 %) pacientov, ktorí dostávali placebo, dokončilo 24 týždňov liečby.

Celkovo 78 (51 %) pacientov, ktorí dostávali luspatercept, a 12 (15,8 %) pacientov, ktorí dostávali placebo, dokončilo 48 týždňov liečby. Bola povolená titrácia dávky až do 1,75 mg/kg. Dávka sa mohla oddialiť alebo znížiť v závislosti od hladiny Hb. Všetci pacienti spĺňali podmienky pre najlepšiu podpornú starostlivosť (BSC), ku ktorej patrili transfúzie RBC, chelátory železa, užívanie antibiotík, antivirových a antimykotických a podľa potreby výživová podpora. Kľúčové východiskové charakteristiky ochorenia u pacientov s MDS v štúdií ACE-536-MDS-001 sú uvedené v tabuľke 10.

**Tabuľka 10: Východiskové demografické údaje a charakteristiky ochorenia u pacientov s MDS s < 5 % blastov v kostnej dreni v štúdií ACE-536-MDS-001**

	<b>Luspatercept (N = 153)</b>	<b>Placebo (N = 76)</b>
<b>Demografické údaje</b>		
<b>Vek<sup>a</sup> (roky)</b>		
Medián (min.; max.)	71 (40; 95)	72 (26; 91)
<b>Vekové kategórie, n (%)</b>		
< 64 rokov	29 (19,0)	16 (21,1)
65 – 74 rokov	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75 rokov	52 (34,0)	31 (40,8)
<b>Pohlavie, n (%)</b>		
Muž	94 (61,4)	50 (65,8)
Žena	59 (38,6)	26 (34,2)
<b>Rasa, n (%)</b>		
Černošská	1 (0,7)	0 (0,0)
Belošská	107 (69,9)	51 (67,1)
Nezistená alebo nehlásená	44 (28,8)	24 (31,6)
Iná	1 (0,7)	1 (1,3)
<b>Charakteristiky ochorenia</b>		
<b>Kategórie sérovej hladiny EPO (U/l)<sup>b</sup>, n (%)</b>		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
200 až 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Chýbajúce	1 (0,7)	0
<b>Sérová koncentrácia feritínu (µg/l)</b>		
Medián (min.;max.)	1089,2 (64; 5968)	1122,1 (165; 5849)
<b>Kategória rizika podľa klasifikácie IPSS-R, n (%)</b>		
Veľmi nízke	18 (11,8)	6 (7,9)
Nízke	109 (71,2)	57 (75,0)
Stredné	25 (16,3)	13 (17,1)
Iné	1 (0,7)	0
<b>Východisková záťaž transfúziou RBC/8 týždňov<sup>c</sup>, n (%)</b>		
≥ 6 jednotiek	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 a < 8 jednotiek	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 a < 12 jednotiek	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 jednotiek	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 jednotiek	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 a < 6 jednotiek	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 jednotky	46 (30,1)	20 (26,3)

	<b>Luspatercept (N = 153)</b>	<b>Placebo (N = 76)</b>
<b>Hb<sup>d</sup> (g/dl)</b> Medián (min.; max.)	7,6 (6; 10)	7,6 (5; 9)
<b>SF3BI, n (%)</b>		
Zmutovaný	149 (92,2)	65 (85,5)
Nezmutovaný	12 (7,8)	10 (13,2)
Chýbajúce	0	1 (1,3)

EPO = erythropoetín; Hb=hemoglobín; IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised = revidovaný medzinárodný systém prognostického hodnotenia

<sup>a</sup> Vek vypočítaný na základe dátumu podpisu informovaného súhlasu.

<sup>b</sup> Východiskový EPO bol definovaný ako najvyššia hladina EPO v intervale 35 dní od prvej dávky skúšaného lieku.

<sup>c</sup> Zbierané počas 16 týždňov 16 týždňov pred randomizáciou.

<sup>d</sup> Východisková hladina Hb bola definovaná ako posledná hodnota nameraná v deň podania alebo pred dňom podania prvej dávky skúšaného lieku (*investigational product*, IP). Po uplatnení pravidla 14/3 dní, východiskový Hb bol definovaný ako najnižšia hladina Hb v intervale 35 dní odo dňa podania alebo pred dňom podania prvej dávky IP.

Výsledky účinnosti sú zhrnuté nižšie.

**Tabuľka 11: Výsledky účinnosti u pacientov s MDS v štúdi ACE-536-MDS-001**

<b>Ukazovateľ</b>	<b>Luspatercept (N = 153)</b>	<b>Placebo (N = 76)</b>
<b>Primárny ukazovateľ</b>		
<b>• RBC-TI ≥ 8 týždňov (1. až 24. týždeň)</b> Počet odpovedajúcich na liečbu (miera odpovede %)	58 (37,9)	10 (13,2)
<b>• Spoločný rozdiel v riziku pri miere odpovede (95 % IS)</b>	24,56 (14,48; 34,64)	
Miera pravdepodobnosti (95 % IS) <sup>a</sup>	5,065 (2,278; 11,259)	
p-hodnota <sup>a</sup>	< 0,0001	
<b>Sekundárne ukazovatele</b>		
<b>• RBC-TI ≥ 12 týždňov (1. až 24. týždeň)</b> Počet odpovedajúcich na liečbu (miera odpovede %)	43 (28,1)	6 (7,9)
<b>• Spoločný rozdiel v riziku pri miere odpovede (95 % IS)</b>	20,00 (10,92; 29,08)	
Miera pravdepodobnosti (95 % IS) <sup>a</sup>	5,071 (2,002; 12,844)	
p-hodnota <sup>a</sup>	0,0002	
<b>• RBC-TI ≥ 12 týždňov (1. až 48. týždeň)</b> Počet odpovedajúcich (miera odpovede %) <sup>b</sup>	51 (33,3)	9 (11,8)
<b>• Spoločný rozdiel v riziku pri miere odpovede (95 % IS)</b>	21,37 (11,23; 31,51)	
Miera pravdepodobnosti (95 % IS) <sup>a</sup>	4,045 (1,827; 8,956)	
p-hodnota <sup>a</sup>	0,0003	
<b>Frekvencia výskytu udalostí súvisiacich s transfúziou<sup>c</sup></b>		
<b>• 1. až 24. týždeň</b> Intervalová miera transfúzie (95 % IS)	6,26 (5,56; 7,05)	9,20 (7,98; 10,60)
Relatívne riziko vs. placebo	0,68 (0,58; 0,80)	
<b>• 25. až 48. týždeň</b> Intervalová miera transfúzie (95 % IS)	6,27 (5,47; 7,19)	8,72 (7,40; 10,28)
Relatívne riziko vs. placebo	0,72 (0,60; 0,86)	

Ukazovateľ	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
<b>Jednotky transfúzie RBC<sup>c</sup></b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>1. až 24. týždeň</b></li> </ul>		
Východisková záťaž transfúziou < 6 jednotiek/8 týždňov		
Stredná hodnota LS (SE)	7,2 (0,58)	12,8 (0,82)
95 % IS pre strednú hodnotu LS	6,0; 8,3	11,1; 14,4
Rozdiel v stredných hodnotách LS (SE) (luspatercept vs. placebo)	-5,6 (1,01)	
95 % IS pre rozdiel v stredných hodnotách LS	-7,6; -3,6	
Východisková záťaž transfúziou ≥ 6 jednotiek/8 týždňov		
Stredná hodnota LS (SE)	18,9 (0,93)	23,7 (1,32)
95 % IS pre strednú hodnotu LS	17,1; 20,8	21,1; 26,4
Rozdiel v stredných hodnotách LS (SE) (luspatercept vs. placebo)	-4,8 (1,62)	
95 % IS pre rozdiel v stredných hodnotách LS	-8,0; -1,6	
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>25. až 48. týždeň</b></li> </ul>		
Východisková záťaž transfúziou < 6 jednotiek/8 týždňov		
Stredná hodnota LS (SE)	7,5 (0,57)	11,8 (0,82)
95 % IS pre strednej hodnote LS	6,3; 8,6	10,1; 13,4
Rozdiel v stredných hodnotách LS (SE) (luspatercept vs. placebo)	-4,3 (1,00)	
95 % IS pre rozdiel v stredných hodnotách LS	-6,3; -2,3	
Východisková záťaž transfúziou ≥ 6 jednotiek/8 týždňov		
Stredná hodnota LS (SE)	19,6 (1,13)	22,9 (1,60)
95 % IS pre strednú hodnotu LS	17,4; 21,9	19,7; 26,0
Rozdiel v stredných hodnotách LS (SE) (luspatercept vs. placebo)	-3,3 (1,96)	
95 % IS pre rozdiel v stredných hodnotách LS	-7,1; 0,6	

RBC-TI: nezávislosť od transfúzií RBC; IS: interval spoľahlivosti, CMH test = Cochranov-Mantelov-Haenszelov test

<sup>a</sup> CMH test stratifikovaný podľa priemernej východiskovej záťaže transfúziou (≥ 6 jednotiek v porovnaní s < 6 jednotkami za 8 týždňov) a východiskového skóre IPSS-R (veľmi nízke alebo nízke vs. stredné).

<sup>b</sup> Po návšteve na zhodnotenie ochorenia v 25. týždni pacienti, ktorí už nevykazovali prínos, prerušili liečbu; niekoľko pacientov užívajúcich placebo prispelo k hodnoteniu v neskoršom časovom bode v porovnaní s luspaterceptom (N = 12 vs N = 78 v uvedenom poradí).

<sup>c</sup> Post hoc analýza podľa východiskovej imputácie.

Účinok liečby v prospech luspaterceptu v porovnaní s placebom sa pozoroval u väčšiny podskupín analyzovaných s použitím nezávislosti od transfúzie ≥ 12 týždňov (počas obdobia od 1. po 24. týždeň) vrátane pacientov s vysokou východiskovou endogénnou hladinou EPO (200 – 500 U/l)(23,3 % vs 0 %, prieskumná analýza).

K dispozícii sú iba obmedzené údaje u skupiny so záťažou transfúziou ≥ 8 jednotiek/8 týždňov. Bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené u pacientov so záťažou transfúziou ≥ 12 jednotiek/8 týždňov.

**Tabuľka 12: Výsledky prieskumnej analýzy účinnosti u pacientov s MDS v štúdiu ACE-536-MDS-001**

Ukazovateľ	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
<b>mHI-E<sup>a</sup></b>		
<b>• 1. až 24. týždeň</b>		
Počet odpovedajúcich (miera odpovede %)	81 (52,9)	9 (11,8)
(95 % IS)	(44,72; 61,05)	(5,56; 21,29)
Zníženie transfúzií RBC o 4 jednotky/8 týždňov, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Priemerné zvýšenie hladiny Hb o $\geq 1,5$ g/dl počas 8 týždňov, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
<b>• 1. až 48. týždeň</b>		
Počet odpovedajúcich (miera odpovede %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(95 % IS)	(50,59; 66,71)	(9,43; 27,47)
Zníženie transfúzií RBC o 4 jednotky/8 týždňov, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Priemerné zvýšenie hladiny Hb o $\geq 1,5$ g/dl počas 8 týždňov, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
<b>Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v priemernej sérovej koncentrácii feritínu s imputáciou podľa východiskovej hodnoty (populácia s ITT)</b>		
Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v priemernej sérovej koncentrácii feritínu za obdobie od 9. po 24. týždeň ( $\mu\text{g/l}$ ) <sup>b</sup>		
Stredná hodnota LS (SE)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
95 % IS pre strednú hodnotu LS	-82,9; 102,7	71,2; 308,8
<b>Porovnanie liečob (luspatercept vs. placebo)<sup>c</sup></b>		
Rozdiel v stredných hodnotách LS (SE)	-180,1 (65,81)	
95 % IS pre rozdiel v stredných hodnotách LS	-309,8; -50,4	

Hb=hemoglobín

<sup>a</sup> mHI-E = modifikované hematologické zlepšenie – erytroidy. Podiel pacientov spĺňajúcich kritériá pre HI-E podľa kritérií IWG (International Working Group) z roku 2006 sa zachoval v priebehu 56 po sebe nasledujúcich dní počas obdobia indikovanej liečby. U pacientov s východiskovou záťažou transfúziou RBC  $\geq 4$  jednotky/8 týždňov bolo mHI-E definované ako zníženie transfúzie RBC najmenej o 4 jednotky/8 týždňov. U pacientov s východiskovou záťažou transfúziou RBC  $< 4$  jednotky/8 týždňov bolo mHI-E definované ako priemerné zvýšenie hladiny Hb o  $\geq 1,5$  g/dl v priebehu 8 týždňov bez podávania transfúzií RBC.

<sup>b</sup> Ak pacient nedosiahol hodnotu sérovej koncentrácie feritínu, ktorá bola v určenom rozmedzí po východiskovej hodnote, sérová koncentrácia feritínu bola imputovaná na základe východiskovej hodnoty.

<sup>c</sup> Na porovnanie rozdielov v liečbe v jednotlivých skupinách sa použila analýza kovariancie (vrátane nominálnej p-hodnoty) so zmenou v sérovej koncentrácii feritínu ako závislou premennou, liečebnou skupinou (2 úrovne) ako faktorom a s východiskovou hodnotou sérovej koncentrácie feritínu ako kovariátom, so stratifikáciou podľa priemernej východiskovej nutnosti transfúzie RBC ( $\geq 6$  jednotiek vs  $< 6$  jednotiek RBC za 8 týždňov) a východiskovej hodnoty IPSS-R (veľmi nízka alebo nízka vs. stredná).

Medián najdlhšieho obdobia s nezávislosťou od transfúzií RBC (RBC Transfusion Independent, RBC-TI) u odpovedajúcich v ramene s liečbou luspaterceptom bol 30,6 týždňa.

Celkovo 62,1 % (36/58) odpovedajúcich na luspatercept, ktorí dosiahli RBC-TI  $\geq 8$  týždňov od 1. po 24. týždeň, malo v čase analýzy 2 alebo viac epizód RBC-TI.

#### *$\beta$ -talasémia závislá od transfúzie*

Účinnosť a bezpečnosť luspaterceptu sa hodnotila v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdiu 3. fázy BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) u dospelých pacientov s anémiou súvisiacou s  $\beta$ -talasémiou závislou od transfúzie, u ktorých sa vyžadovala transfúzia RBC (6 – 20 jednotiek RBC/24 týždňov) bez obdobia bez nutnosti transfúzie  $> 35$  dní v danom období.

Pacienti v ramene používajúcom luspatercept aj v ramene používajúcom placebo boli liečení najmenej 48 a najviac 96 týždňov. Po zrušení zaslepenia pacienti používajúci placebo mohli prejsť na luspatercept.

Celkovo 336 dospelých pacientov bolo randomizovaných na subkutánne podávanie luspaterceptu v dávke 1,0 mg/kg (N = 224) alebo placebo (N = 112) každé 3 týždne. Bola povolená titrácia dávky na 1,25 mg/kg. Dávka sa mohla oddialiť alebo znížiť v závislosti od hladiny Hb. Všetci pacienti spĺňali podmienky pre BSC, ku ktorej patrili transfúzie RBC, chelátory železa, užívanie antibiotík, antivirotik a antimykotík a podľa potreby výživová podpora. Zo štúdie boli vylúčení pacienti s Hb S/ $\beta$ -talasémiou alebo alfa ( $\alpha$ )-talasémiou, alebo pacienti s poškodením hlavného orgánu (ochorenie pečene, ochorenie srdca, ochorenie pľúc, obličková nedostatočnosť). Vylúčení boli aj pacienti s nedávnou DVT alebo cievnou mozgovou príhodou, alebo s nedávnym užívaním ESA, imunosupresív alebo hydroxymočoviny. Kľúčové východiskové charakteristiky ochorenia u pacientov s  $\beta$ -talasémiou v štúdi ACE-536-B-THAL-001 sú uvedené v tabuľke 13.

**Tabuľka 13: Východiskové demografické údaje a charakteristiky ochorenia u pacientov s  $\beta$ -talasémiou závislou od transfúzie v štúdi ACE-536-B-THAL-001**

	<b>Luspatercept (N = 224)</b>	<b>Placebo (N = 112)</b>
<b>Demografické údaje</b>		
<b>Vek (roky)</b> Medián (min., max.)	30,0 (18, 66)	30,0 (18, 59)
<b>Vekové kategórie, n (%)</b>		
≤ 32 rokov	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 až ≤ 50 rokov	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50 rokov	17 (7,6)	5 (4,5)
<b>Pohlavie, n (%)</b>		
Muž	92 (41,1)	49 (43,8)
Žena	132 (58,9)	63 (56,3)
<b>Rasa, n (%)</b>		
Ázijská	81 (36,2)	36 (32,1)
Černošská	1 (0,4)	0
Belošská	122 (54,5)	60 (53,6)
Nezistená alebo nehlásená	5 (2,2)	5 (4,5)
Iná	15 (6,7)	11 (9,8)
<b>Charakteristiky ochorenia</b>		
<b>Hraničná hodnota Hb pred transfúziou<sup>a</sup>, 12-týždňová úvodná fáza „run-in“ (g/dl)</b> Medián (min., max.)	9,30 (4,6; 11,4)	9,14 (6,2; 11,5)
<b>Východisková záťaž transfúziou 12 týždňov</b> Medián (min., max.) (jednotky/12 týždňov) (–12. týždeň až 1. deň)	6,12 (3,0; 14,0)	6,27 (3,0; 12,0)
<b>Skupiny podľa mutácie génov pri <math>\beta</math>-talasémii, n (%)</b>		
$\beta 0/\beta 0$	68 (30,4)	35 (31,3)
Iná ako $\beta 0/\beta 0$	155 (69,2)	77 (68,8)
Chýbajúce <sup>b</sup>	1 (0,4)	0

<sup>a</sup> 12-týždňová hraničná hodnota pred transfúziou bola definovaná ako priemer všetkých zdokumentovaných hodnôt Hb pred transfúziou u pacienta počas 12 týždňov pred 1. dňom 1. cyklu.

<sup>b</sup> Kategória „Chýbajúce“ zahŕňa pacientov v populácii, ktorí nemali pri uvedenom parametri žiadny výsledok.

Štúdia bola pri analýzach nezaslepená, ak všetci pacienti dostávali liečbu najmenej 48 týždňov alebo prerušili liečbu.

Výsledky účinnosti sú zhrnuté nižšie.

**Tabuľka 14: Výsledky účinnosti u pacientov s  $\beta$ -talasémiou závislou od transfúzie v štúdiu ACE-536-B-THAL-001**

Koncový ukazovateľ	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
<b>Primárny koncový ukazovateľ</b>		
<b><math>\geq 33</math> % zníženie oproti východiskovému stavu v záťaži transfúziou RBC najmenej o 2 jednotky počas 12 po sebe nasledujúcich týždňov v porovnaní s 12-týždňovým intervalom pred liečbou</b>		
<b>13. až 24. týždeň</b>	47 (21,0)	5 (4,5)
Rozdiel v podieloch (95 % IS) <sup>a</sup>	16,5 (10,0; 23,1)	
p-hodnota <sup>b</sup>	< 0,0001	
<b>Sekundárne koncové ukazovatele</b>		
<b>37. – 48. týždeň</b>	44 (19,6)	4 (3,6)
Rozdiel v podieloch (95 % IS) <sup>a</sup>	16,1 (9,8; 22,3)	
p-hodnota <sup>b</sup>	< 0,0001	
<b><math>\geq 50</math> % zníženie oproti východiskovému stavu v záťaži transfúziou RBC najmenej o 2 jednotky počas 12 po sebe nasledujúcich týždňov v porovnaní s 12-týždňovým intervalom pred liečbou</b>		
<b>13. – 24. týždeň</b>	16 (7,1)	2 (1,8)
Rozdiel v podieloch (95 % IS) <sup>a</sup>	5,4 (1,2; 9,5)	
p-hodnota <sup>b</sup>	0,0402	
<b>37. – 48. týždeň</b>	23 (10,3)	1 (0,9)
Rozdiel v podieloch (95 % IS) <sup>a</sup>	9,4 (5,0; 13,7)	
p-hodnota <sup>b</sup>	0,0017	

IS: interval spoľahlivosti.

<sup>a</sup> Rozdiel v podieloch (luspatercept + BSC – placebo + BSC) a 95 % IS odhadnuté z nepodmieneného presného testu.

<sup>b</sup> P-hodnota z Cochran-Mantel-Haenszelovho testu stratifikovaná podľa geografickej oblasti.

### Zistenia prieskumu

**Tabuľka 15: Výsledky prieskumnej analýzy účinnosti u pacientov s  $\beta$ -talasémiou závislou od transfúzie v štúdiu ACE-536-B-THAL-001**

Ukazovateľ	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
<b><math>\geq 33</math> % zníženie oproti východiskovému stavu v záťaži transfúziou RBC najmenej o 2 jednotky počas 12 po sebe nasledujúcich týždňov v porovnaní s 12-týždňovým intervalom pred liečbou</b>		
<b>Ktorýchkoľvek po sebe nasledujúcich 12 týždňov*</b>	173 (77,2)	39 (34,8)
Rozdiel v podieloch (95 % IS) <sup>a</sup>	42,4 (31,5; 52,5)	
<b>Ktorýchkoľvek po sebe nasledujúcich 24 týždňov*</b>	116 (51,8)	3 (2,7)
Rozdiel v podieloch (95 % IS) <sup>a</sup>	49,1 (41,3; 56,2)	
<b><math>\geq 50</math> % zníženie oproti východiskovému stavu v záťaži transfúziou RBC najmenej o 2 jednotky počas 12 po sebe nasledujúcich týždňov v porovnaní s 12-týždňovým intervalom pred liečbou</b>		
<b>Ktorýchkoľvek po sebe nasledujúcich 12 týždňov*</b>	112 (50,0)	9 (8,0)
Rozdiel v podieloch (95 % IS) <sup>a</sup>	42,0 (32,7; 49,9)	
<b>Ktorýchkoľvek po sebe nasledujúcich 24 týždňov*</b>	53 (23,7)	1 (0,9)
Rozdiel v podieloch (95 % IS) <sup>a</sup>	22,8 (16,5; 29,1)	
<b>Zmena oproti východiskovému stavu záťaže transfúziou (jednotky RBC/48 týždňov) v stredných hodnotách najmenších štvorcov (LS)</b>		

Ukazovateľ	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
<b>1. – 48. týždeň</b> Stredná hodnota LS	-4,69	+1,17
Rozdiel v stredných hodnotách (luspatercept – placebo) (95 % IS) <sup>b</sup>	-5,86 (-7,04; -4,68)	
<b>49. – 96. týždeň</b> Stredná hodnota LS	-5,43	+1,80
Rozdiel v stredných hodnotách LS (luspatercept – placebo) (95 % IS) <sup>b</sup>	-7,23 (-13,84; -0,62)	

ANCOVA = analýza kovariancie; IS: interval spoľahlivosti.

<sup>a</sup> Rozdiel v podieloch (luspatercept + BSC – placebo + BSC) a 95 % IS odhadnuté z nepodmieneného presného testu.

<sup>b</sup> Odhady vychádzajú z modelu ANCOVA s geografickými oblasťami a východiskovou záťažou transfúziou ako kovariátmi.

\* Pacienti s placebom sú hodnotení až do prestavenia liečby na luspatercept. Pri priebežných analýzach v ktoromkoľvek po sebe nasledujúcom 12./24. týždni nie sú v skupine liečenej luspaterceptom zahrnutí pacienti s placebom, ktorí boli prestavení na liečbu luspaterceptom.

V ramene užívajúcom luspatercept sa pozorovalo zníženie priemerných hladín feritínu v sére oproti východiskovému stavu v porovnaní so zvýšením v ramene užívajúcom placebo v 48. týždni (-235,56 µg/l vs. +107,03 µg/l), čo malo za následok rozdiel v stredných hodnotách najmenších štvorcov medzi liečbami -342,59 µg/l (95 % IS: -498,30; -186,87).

Celkovo 85 % (147/173) odpovedajúcich na luspatercept, ktorí dosiahli najmenej 33 % zníženie záťaže transfúziou za obdobie ktorýchkoľvek 12 po sebe nasledujúcich týždňov, dosiahlo v čase analýzy 2 alebo viac epizód odpovede.

#### *β-talasémia nezávislá od transfúzie*

Účinnosť a bezpečnosť luspaterceptu sa hodnotili v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdií fázy 2 BEYOND (ACE-536-B-THAL-002) s dospelými pacientmi s anémiou spojenou s β-talasémiou nezávislou od transfúzie (koncentrácie Hb ≤ 10 g/dl).

Celkovo 145 dospelých pacientov, ktorým sa podávali transfúzie RBC (0-5 jednotiek RBC v období 24 týždňov pred randomizáciou), s východiskovou hladinou Hb ≤ 10,0 g/dl (definovanou ako priemer najmenej 2 meraní hladín Hb s odstupom ≥ 1 týždeň v priebehu 4 týždňov pred randomizáciou), bolo randomizovaných na subkutánne podávanie luspaterceptu (N = 96) alebo placebo (N = 49) každé 3 týždne. Pacienti boli pri randomizácii stratifikovaní na základe ich východiskovej hladiny Hb a ich výsledku týždennej domény skóre Únava/Slabosť (*Tiredness/Weakness*, T/W) hlásené pacientom (*patient-reported outcome*, PRO) pri β-talasémii nezávislej od transfúzie (*non-transfusion-dependent β-thalassaemia*, NTDT) (PRO; NTDT-PRO). Bola povolená titrácia dávky na 1,25 mg/kg. Dávka sa mohla odložiť alebo znížiť v závislosti od hladiny Hb. Počas 48-týždňovej liečby sa celkovo u 53 % pacientov liečených luspaterceptom (N = 51) a u 92 % pacientov na placebe (N = 45) zvýšila dávka na 1,25 mg/kg. Medzi pacientmi, ktorým sa podával luspatercept, bolo 96 % exponovaných luspaterceptu 6 mesiacov alebo dlhšie a 86 % bolo exponovaných luspaterceptu 12 mesiacov alebo dlhšie. 48 týždňovú liečbu dokončilo celkovo 89 (92,7 %) pacientov liečených luspaterceptom a 35 (71,4 %) pacientov s placebom.

Všetci pacienti mohli dostať BSC, ktorá zahŕňala podľa potreby. transfúzie RBC, cheláty železa, použitie antibiotika, antivírusovú a antimykotickú liečbu a nutričnú podporu. Súbežná liečba anémie krvnými transfúziami bola povolená podľa uváženia lekára v prípade nízkych hladín hemoglobínu, symptómov spojených s anémiou (napr. hemodynamické alebo pľúcne komplikácie vyžadujúce si liečbu) alebo komorbidít. Zo štúdie boli vylúčení pacienti s Hb S/β-talasémiou alebo alfa (α) talasémiou alebo pacienti so závažným poškodením orgánu (ochorenie pečene, srdca, pľúc, obličková nedostatočnosť), aktívnou hepatitídou C alebo B alebo HIV. Vylúčení boli aj pacienti s nedávnou DVT alebo cievnu mozgovou príhodou, s nedávnym použitím ESA, imunosupresívnej liečby alebo hydroxyurey, pacienti dlhodobo užívajúci antikoagulačnú alebo pacienti s nekontrolovanou



hypertenziou. Do štúdie bol zaradený len obmedzený počet pacientov s komorbiditami súvisiacimi so základnou anémiou, ako je pľúcna hypertenzia, ochorenie pečene a obličiek a diabetes.

Kľúčové východiskové charakteristiky ochorenia v populácii s plánovanou liečbou (*Intention-To-Treat*, ITT) s  $\beta$ -talasémiou nezávislou od transfúzie v štúdiu ACE 536 B THAL 002 sú uvedené v tabuľke 16.

**Tabuľka 16: Východiskové demografické údaje a charakteristiky ochorenia u pacientov s  $\beta$ -talasémiou nezávislou od transfúzie v štúdiu ACE 536 B THAL 002**

	Populácia ITT	
	Luspatercept (N=96)	Placebo (N=49)
<b>Demografické údaje</b>		
<b>Vek (roky)</b>		
Medián (min, max)	39,5 (18; 71)	41 (19; 66)
<b>Pohlavie, n (%)</b>		
Muž	40 (41,7)	23 (46,9)
Žena	56 (58,3)	26 (53,1)
<b>Rasa, n (%)</b>		
Ázijská	31 (32,3)	13 (26,5)
Belošská	59 (61,5)	28 (57,1)
Iná	6 (6,3)	8 (16,3)
<b>Diagnóza <math>\beta</math>-talasémie, n (%)</b>		
$\beta$ -talasémia	63 (65,6)	34 (69,4)
HbE/ $\beta$ -talasémia	28 (29,2)	11 (22,4)
$\beta$ -talasémia kombinovaná s $\alpha$ -talasémiou	5 (5,2)	4 (8,2)
<b>Hladina Hb<sup>a</sup> na začiatku štúdie (g/dl)</b>		
Medián (min, max)	8,2 (5,3; 10,1)	8,1 (5,7; 10,1)
<b>Katégoria pacientov s priemernou hladinou Hb<sup>a</sup> (g/dl), &lt; 8,5 na začiatku štúdie, n (%)</b>	55 (57,3)	29 (59,2)
<b>Skóre NTDT-PRO domény T/W<sup>b</sup> na začiatku štúdie, n (%)</b>		
Medián (min, max)	4,3 (0; 9,5)	4,1 (0,4; 9,5)
<b>Katégoria pacientov so skóre NTDT-PRO domény T/W<sup>b</sup> <math>\geq</math> 3 na začiatku štúdie, n (%)</b>	66 (68,8)	35 (71,4)
<b>Zát'az transfúziou na začiatku štúdie (jednotky/24 týždňov)</b>		
Medián (min., max.)	0 (0; 4)	0 (0; 4)
<b>Splenektómia, n (%)</b>		
Áno	34 (35,4)	26 (53,1)
<b>MRI LIC (mg/g suchej hmotnosti)<sup>c</sup>, n</b>		
Medián (min., max.)	95 3,9 (0,8; 39,9)	47 4,1 (0,7; 28,7)
<b>Objem sleziny podľa MRI (cm<sup>3</sup>), n</b>		
Medián (min., max.)	60 879,9 (276,1; 2 419,0)	22 1077,0 (276,5; 2 243,0)
<b>Použitie ICT na začiatku štúdie, n (%)</b>	28 (29,2)	16 (32,7)
<b>Hladina feritínu v sére na začiatku štúdie (<math>\mu</math>g/l)<sup>d</sup></b>		
Medián (min., max.)	456,5 (30,0; 3 528,0)	360,0 (40,0; 2 265,0)

Hb = hemoglobín; HbE = hemoglobín E; ICT = liečba chelátmi železa, LIC = koncentrácia železa v pečeni; max = maximálna; min = minimálna; MRI = zobrazenie magnetickou rezonanciou; NTDT-PRO T/W = skóre domény únavy a slabosti hlásenej pacientom pri  $\beta$ -talasémii b nezávislej od transfúzie;

<sup>a</sup> Priemer minimálne 2 hodnôt Hb podľa centrálného laboratória počas 28-denného skriningového obdobia.

<sup>b</sup> Východisková hladina definovaná ako priemer nechýbajúceho skóre T/W domény NTDT-PRO počas 7 dní pred prvou dávkou v prvý deň.

<sup>c</sup> Hodnota LIC bola buď hodnota získaná z elektronického formulára o hlásení prípadu (*Case Report Form*, eCRF), alebo hodnota odvodená z parametrov T2\*, R2\* alebo R2 v závislosti od toho, aké techniky a softvér sa použili na získanie MRI LIC.

<sup>d</sup> Východisková priemerná hladina feritínu v sére bola vypočítaná počas 24 týždňov alebo pred prvou dávkou v prvý deň.

Východisková hodnota ICT bola vypočítaná počas 24 týždňov alebo pred prvou dávkou v prvý deň.

Výsledky účinnosti sú uvedené nižšie.

**Tabuľka 17: Výsledky účinnosti u pacientov s  $\beta$ -talasémiou nezávislou od transfúzie v štúdiu ACE-536-B-THAL-002**

Koncový ukazovateľ	Populácia ITT	
	Luspatercept (N=96)	Placebo (N=49)
<b>Primárny koncový ukazovateľ</b> Zvýšenie priemernej hodnoty Hb oproti východiskovej hodnote o $\geq 1,0$ g/dl počas nepretržitého 12-týždňového intervalu (bez podávania transfúzie)		
<b>• 13. – 24. týždeň</b> Miera odpovede <sup>a</sup> , n [(%) (95 % IS)] <sup>b</sup>	74 [(77,1) (67,4; 85,0)]	0,0 [(0,0) (0,0; 7,3)]
p-hodnota <sup>c</sup>	< 0,0001	

IS = interval spoľahlivosti; Hb = hemoglobín

<sup>a</sup> Definované ako počet pacientov so zvýšením hladiny Hb o  $\geq 1,0$  g/dl Hb bez podávania transfúzie RBC v porovnaní s východiskovou hodnotou (t.j. priemerne  $\geq 2$  stanovenia Hb pri  $\geq 1$ -týždňovom intervale počas 4 týždňov pred prvou dávkou v prvý deň).

<sup>b</sup> 95 % IS miery odpovede (%) bol stanovený pomocou presného Clopperovho-Pearsonovho testu.

<sup>c</sup> Miera šancí (luspatercept vs. placebo) s 95% IS a p-hodnota boli odhadnuté pomocou CMH testu stratifikovaného podľa kategórie východiskovej hladiny Hb (< 8,5 vs.  $\geq 8,5$  g/dl) a podľa kategórie východiskového skóre T/W domény NTDT-PRO ( $\geq 3$  vs. < 3), ktoré boli definované pri randomizácii ako premenné.

Poznámka: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami Hb v 13. – 24. týždni boli v analýze klasifikovaní ako neodpovedajúci na liečbu.

Celkovo sa u 77,1 % pacientov liečených luspaterceptom dosiahlo zvýšenie priemernej hladiny Hb o  $\geq 1,0$  g/dl oproti východiskovej hodnote počas 12-týždňového intervalu (bez podávania transfúzií) (13. – 24. týždeň). Tento účinok sa udržal u 57,3 % pacientov, ktorí pokračovali v štúdiu do 144. týždňa.

### Pediatrická populácia

#### *Myelodysplastické syndrómy*

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Reblozylom vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pre myelodysplastické syndrómy (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

#### *$\beta$ -talasémia*

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Reblozylom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie staršej ako 6 rokov pri  $\beta$ -talasémii (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

U zdravých dobrovoľníkov a u pacientov sa po subkutánnom podaní luspatercept pomaly absorbuje, pričom  $C_{max}$  sa v sére často pozoruje približne 7 dní po podaní dávky pri všetkých úrovniach dávky. Podľa populačnej farmakokinetickej (FK) analýzy je absorpcia luspaterceptu do obehu lineárna pri

celej škále skúšaných dávok a absorpcia nie je podstatne ovplyvnená miestom subkutánneho podania injekcie (rameno, stehno alebo brucho). Interindividuálna variabilita AUC bola približne 37 % u pacientov s  $\beta$ -talasémiou a pacientov s MDS.

#### Distribúcia

Pri odporúčaných dávkach bol geometrický priemerný zdanlivý distribučný objem 9,57 l u pacientov s MDS a 7,26 l u pacientov s  $\beta$ -talasémiou. Malý distribučný objem naznačuje, že luspatercept sa nachádza primárne v extracelulárnych tekutinách, čo zodpovedá jeho veľkej molekulovej hmotnosti.

#### Biotransformácia

Očakáva sa, že luspatercept sa katabolizuje na aminokyseliny v rámci zvyčajného procesu degradácie proteínov.

#### Eliminácia

Vylučovanie luspaterceptu do moču sa neočakáva kvôli jeho veľkej molekulovej hmotnosti, ktorá je nad hornou hranicou veľkosti pre vylúčenie glomerulárnou filtráciou. Pri odporúčaných dávkach bol geometrický priemerný zdanlivý celkový klírens 0,47 l/deň u pacientov s MDS a 0,441 l/deň pri  $\beta$ -talasémii. Geometrický priemerný polčas v sére bol približne 14 dní u pacientov s MDS a 11 dní u pacientov s  $\beta$ -talasémiou.

#### Linearita/nelinearita

Zvýšenie  $C_{\max}$  a AUC luspaterceptu v sére je približne úmerné zvýšeniu dávky z 0,125 na 1,75 mg/kg. Klírens luspaterceptu bol nezávislý od dávky alebo času.

Pri podávaní každé tri týždne koncentrácia luspaterceptu v sére dosiahne ustálený stav po 3 dávkach, pričom akumulčný pomer je približne 1,5.

#### Reakcia hladiny Hb

U pacientov, ktorým boli podané < 4 jednotky transfúzie RBC v intervale 8 týždňov pred štúdiu, sa hladina Hb zvýšila do 7 dní od začatia liečby a toto zvýšenie zodpovedalo času po dosiahnutí  $C_{\max}$  luspaterceptu. Najväčšie priemerné zvýšenie hladiny Hb sa pozorovalo po prvej dávke a ďalšie menšie zvýšenia sa pozorovali po nasledujúcich dávkach. Hladiny Hb sa vrátili na východiskovú hladinu približne po 6 až 8 týždňoch od poslednej dávky (0,6 až 1,75 mg/kg). Rastúca expozícia luspaterceptu v sére (AUC) súvisela s vyšším nárastom hladiny Hb u pacientov s MDS refraktérnou na ESA alebo intolerantnou na ESA alebo s  $\beta$ -talasémiou.

U pacientov s  $\beta$ -talasémiou nezávislou od transfúzie, ktorí mali východiskovú záťaž transfúziou 0 až 5 jednotiek počas 24 týždňov, sa zvyšujúca expozícia luspaterceptu v sére (časovo spriemerovaná AUC) spájala s vyššou pravdepodobnosťou dosiahnutia zvýšenia hladiny Hb ( $\geq 1$  g/dl alebo  $\geq 1,5$  g/dl) a dlhším trvaním takýchto zvýšení Hb. Sérová koncentrácia luspaterceptu dosahujúca 50 % maximálneho stimulačného účinku na tvorbu Hb bola odhadnutá na 7,6  $\mu$ g/ml.

#### Špeciálne populácie

##### *Starší pacienti*

Populačná FK analýza luspaterceptu zahŕňala pacientov vo veku od 18 do 95 rokov, pričom mediánový vek bol 72 rokov u pacientov s MDS a 33 rokov u pacientov s  $\beta$ -talasémiou. Vo vekových skupinách u pacientov s MDS (< 65, 65 – 74 a  $\geq 75$  rokov), ani u pacientov s  $\beta$ -talasémiou (18 až 71 rokov) sa nezistil žiadny klinicky významný rozdiel v AUC ani v klírense.

##### *Porucha funkcie pečene*

Populačná FK analýza luspaterceptu zahŕňala pacientov s normálnou funkciou pečene (BIL, ALT a AST  $\leq$  ULN; N = 373), s miernou poruchou funkcie pečene (BIL > 1 – 1,5  $\times$  ULN a ALT alebo AST > ULN; N = 216), so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (BIL > 1,5 – 3  $\times$  ULN, akákoľvek ALT alebo AST; N = 189) alebo so závažnou poruchou funkcie pečene (BIL > 3  $\times$  ULN, akákoľvek ALT alebo AST; N = 74), ako je definované podľa kritérií National Cancer Institute pre hepatickú dysfunkciu. Neboli pozorované vplyvy kategórií porúch funkcie pečene, zvýšené hladiny pečeneých

enzýmov (ALT alebo AST, do  $3 \times \text{ULN}$ ) a zvýšená hladina celkového BIL ( $4 - 246 \mu\text{mol/l}$ ) na klírens luspaterceptu. V skupinách podľa funkcie pečene nebol zistený žiadny klinicky významný rozdiel v priemernom ustálenom stave  $C_{\text{max}}$  a AUC. Údaje o FK nie sú dostatočné u pacientov s hladinami pečeňových enzýmov (ALT alebo AST)  $\geq 3 \times \text{ULN}$ . U pacientov s cirhózou pečene (Childova - Pughova trieda A, B a C) nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje, pretože nebola vykonaná žiadna špecializovaná štúdia.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Populačná FK analýza luspaterceptu zahŕňala pacientov s normálnou funkciou obličiek (individuálna eGFR  $\geq 90 \text{ ml/min}$ ; N = 471), s miernou poruchou funkcie obličiek (individuálna eGFR 60 až 89 ml/min; N = 278) alebo so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (individuálna eGFR 30 až 59 ml/min; N = 93), ako je definovaná podľa rovnice modifikácie stravy pri ochoreniach obličiek (*Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD). Expozícia luspaterceptu v sére (AUC) bola o 27 % až 41 % vyššia u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Údaje o FK nie sú dostupné u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (individuálna eGFR  $< 30 \text{ ml/min}$ ) alebo s konečným štádiom ochorenia obličiek.

#### Iné vnútorné faktory

Nasledujúce charakteristiky populácie nemajú žiadny klinicky významný vplyv na AUC ani klírens luspaterceptu: pohlavie a rasa (ázijská vs. Belošká).

Nasledujúce východiskové charakteristiky ochorenia nemali žiadny klinicky významný vplyv na klírens luspaterceptu: hladina erytropoetínu v sére ( $2,4 - 2\,920 \text{ U/l}$ ), záťaž transfúziou RBC ( $0 - 43$  jednotiek/24 týždňov), prstencové sideroblasty pri MDS, genotyp  $\beta$ -talasémie ( $\beta\theta/\beta\theta$  vs. Non- $\beta\theta/\beta\theta$ ) a splenektómia.

Distribučný objem a klírens luspaterceptu sa zvyšoval so zvyšovaním telesnej hmotnosti ( $33 - 124 \text{ kg}$ ), čo podporovalo dávkovaciú schému vychádzajúcu z telesnej hmotnosti.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Toxicita pri jednorazovej a opakovanej dávke

Po opakovanom podaní luspaterceptu potkanom, k toxicitám patrili: membranoproliferatívna glomerulonefritída; kongescia, nekróza a/alebo mineralizácia nadobličiek; hepatocelulárna vakuolizácia a nekróza; mineralizácia glandulárneho žalúdka a znížená hmotnosť srdca a pľúc bez súvisiacich histologických nálezov. V niekoľkých štúdiách na potkanoch a králikoch (vrátane štúdií zameraných na juvenilnú a reprodukčnú toxicitu) bolo zaznamenané klinické pozorovanie opuchnutých zadných končatín/chodidiel. U jedného juvenilného potkana to histopatologicky korelovalo s novou tvorbou kostí, fibrózou a zápalom. Membranoproliferatívna glomerulonefritída bola pozorovaná aj u opíc. K ďalším toxicitám u opíc patrili: vaskulárna degenerácia a zápalové infiltráty v *plexus choroideus*.

V 6-mesačnej štúdiu toxicity, najdlhšie trvajúcej štúdiu u opíc, bola dávka bez pozorovania nežiaduceho účinku (no-observed-adverse-effect level, NOAEL)  $0,3 \text{ mg/kg}$  ( $0,3$ -násobok klinickej expozície pri dávke  $1,75 \text{ mg/kg}$  každé 3 týždne). U potkanov nebola hodnota NOAEL identifikovaná a najmenšia dávka s pozorovaným nežiaducim účinkom (lowest-observed-adverse-effect-level, LOAEL) v 3-mesačnej štúdiu u potkanov bola  $1 \text{ mg/kg}$  ( $0,9$ -násobok klinickej expozície pri dávke  $1,75 \text{ mg/kg}$  každé 3 týždne).

#### Karcinogenéza a mutagenéza

Neboli vykonané štúdie luspaterceptu zamerané na karcinogenitu ani na mutagenitu. Hematologické malignity boli pozorované u 3 zo 44 potkanov vyšetrených v skupine s najvyššou dávkou ( $10 \text{ mg/kg}$ ) v konečnej štúdiu juvenilnej toxicity. Výskyt týchto nádorov u mláďat je neobvyklý a nemožno vylúčiť súvis s liečbou luspaterceptom. Pri dávke  $10 \text{ mg/kg}$ , pri ktorej boli pozorované nádory, daná expozícia predstavuje približne 4-násobok odhadovanej expozície pri klinickej dávke  $1,75 \text{ mg/kg}$  každé tri týždne.

V iných predklinických štúdiách luspaterceptu zameraných na bezpečnosť vrátane 6-mesačnej štúdie u opíc neboli pozorované žiadne iné proliferatívne ani predneoplastické lézie, ktoré možno pripísať luspaterceptu.

### Fertilita

V štúdií fertility potkanov sa po podaní luspaterceptu samiciam v dávkach vyšších, ako je v súčasnosti najvyššia odporúčaná dávka u ľudí, znížil priemerný počet žltých teliesok, implantácií a životaschopných embryí. Nepozorovali sa žiadne takéto účinky pri expozícii u zvierat predstavujúcej 1,5-násobok klinickej expozície. Účinky na fertilitu samíc potkanov boli reverzibilné po 14-týždňovom období zotavovania.

Podávanie luspaterceptu samcom potkanov v dávkach vyšších, ako je v súčasnosti najvyššia odporúčaná dávka u ľudí, nemalo žiadny nežiaduci účinok na samčie reprodukčné orgány ani na ich schopnosť páriť sa a splodiť životaschopné embryá. Najvyššia testovaná dávka u samcov potkanov vykazovala expozíciu predstavujúcu približne 7-násobok klinickej expozície.

### Embryo-fetálny vývin (*embryo-foetal development, EFD*)

U gravidných samíc potkanov a králikov sa uskutočnili štúdie toxikológie počas embryo-fetálneho vývinu (štúdie na zisťovanie rozsahu a konečného stavu). V štúdiách zameraných na konečný stav boli dávky do 30 mg/kg alebo 40 mg/kg raz za týždeň podávané dvakrát počas obdobia organogenézy. Luspatercept bol u potkanov selektívnou toxickou látkou pri vývine (u samice bez vplyvu, u plodu vplyv) a u králikov bol toxickou látkou u samice a pri vývine plodu (vplyv u samice a plodu). Embryo-fetálne účinky sa pozorovali u oboch druhov a zahŕňali zníženie počtu živých plodov a telesnej hmotnosti plodu, zvýšenie resorpcií, postimplantačných strát a zmien skeletu, a u plodov králikov malformácie rebier a stavcov. U obidvoch druhov sa v štúdiách EFD pozorovali účinky luspaterceptu pri najnižšej testovanej dávke 5 mg/kg, čo zodpovedá odhadovanej expozícii u potkanov a králikov približne 2,7-krát a 5,5-krát väčšej ako odhadovaná klinická expozícia, v uvedenom poradí.

### Prenatálny a postnatálny vývin

V štúdií zameranej na prenatálny a postnatálny vývin s dávkami 3, 10 alebo 30 mg/kg podávanými raz za 2 týždne od 6. gestačného dňa (GD) po 20. postnatálny deň (PND) nežiaduce nálezy pri všetkých dávkach pozostávali z nižšej telesnej hmotnosti u F<sub>1</sub> mláďat oboch pohlaví pri narodení, počas laktácie a po skončení laktácie (28. PND), z nižšej telesnej hmotnosti na začiatku obdobia pred párením (1. a 2. týždeň) u F<sub>1</sub> samíc (nežiaduce iba pri dávke 30 mg/kg) a z nižšej telesnej hmotnosti u F<sub>1</sub> samcov počas obdobia pred párením, počas párenia a po období párenia, a z mikroskopických nálezov na obličkách u F<sub>1</sub> mláďat. Okrem toho k iným než nežiaducim nálezom patrilo oneskorené pohlavné dospievanie u samcov pri dávke 10 a 30 mg/kg. Oneskorenie rastu a nežiaduce nálezy na obličkách v generácii F<sub>1</sub> znemožnili stanovenie NOAEL pre všeobecnú a vývinovú toxicitu F<sub>1</sub>. Neexistoval však žiaden vplyv na indexy správania ani na parametre fertility a reprodukcie pri žiadnej úrovni dávky u oboch pohlaví, a preto sa za NOAEL pri hodnotení správania, fertility a reprodukčnej funkcie u F<sub>1</sub> zvierat považovala dávka 30 mg/kg. Luspatercept prechádza placentou gravidných samíc potkanov a králikov a vylučuje sa do mlieka laktujúcich samíc potkanov.

### Juvenilná toxicita

V štúdií na juvenilných potkanoch sa luspatercept podával od 7. postnatálneho dňa (PND) po 91. PND v dávke 0, 1, 3 alebo 10 mg/kg. Mnohé zo zistení pozorovaných v štúdiách toxicity po opakovanom podaní u dospelých potkanov sa zopakovali u juvenilných potkanov. K týmto nálezom patrili glomerulonefritída v obličkách, krvácanie/kongescia, nekróza a mineralizácia nadobličiek, mineralizácia sliznice žalúdka, nižšia hmotnosť srdca a opuch zadných končatín/chodidiel. K nálezom súvisiacim s luspaterceptom špecifickým pre juvenilné potkany patrili tubulárna atrofia/hyopoplázia vnútornej drene obličky, oneskorenie priemerného veku pohlavného dospievania samcov, účinky na reprodukčnú výkonnosť (nižšie indexy párenia) a iné než nežiaduce zníženia hustoty kostného minerálu u samcov aj samíc potkanov. Účinky na reprodukčnú výkonnosť sa pozorovali po viac ako 3-mesačnom období zotavovania, čo naznačuje trvalý účinok. Hoci reverzibilita tubulárnej atrofie/hyopoplázie nebola skúmaná, tieto účinky sa tiež považujú za nezvratné. Nežiaduce účinky na obličky a reprodukčný systém sa pozorovali pri klinicky relevantných mierach expozície a pri najnižšej testovanej dávke, a preto nebola stanovená NOAEL. Okrem toho sa pozorovali

hematologické malignity u 3 zo 44 potkanov vyšetrených v skupine s najvyššou dávkou (10 mg/kg). Tieto nálezy sa považujú za potenciálne riziká u pediatrických pacientov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

monohydrát kyseliny citrónovej (E330)  
citrónan sodný (E331)  
polysorbát 80  
sacharóza  
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
hydroxid sodný (na úpravu pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Neotvorená injekčná liekovka

5 roky.

#### Po rekonštitúcii

Bolo preukázané, že pri uchovávaní v pôvodnom obale má rekonštituovaný liek chemickú a fyzikálnu stabilitu až 8 hodín pri izbovej teplote ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ) alebo až 24 hodín pri teplote  $2-8^{\circ}\text{C}$ .

Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávaní a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ, pričom tento čas nemá prekročiť 24 hodín pri teplote  $2-8^{\circ}\text{C}$ .

Rekonštituovaný roztok neuchovávajú v mrazničke.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú v chladničke ( $2-8^{\circ}\text{C}$ ).

Neuchovávajú v mrazničke.

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

#### Reblozyl 25 mg prášok na injekčný roztok

3 ml injekčná liekovka zo skla typu I s hydrofóbnou vnútornou vrstvou s brómbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom so žltým polypropylénovým vyklápacím vekom.

#### Reblozyl 75 mg prášok na injekčný roztok

3 ml injekčná liekovka zo skla typu I s hydrofóbnou vnútornou vrstvou s brómbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom s oranžovým polypropylénovým vyklápacím vekom.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Reblozyl sa musí pred podaním opatrne rekonštituovať. Nesmie sa prudko pretrepávať.

### Rekonštitúcia lieku

Reblozyl sa dodáva ako lyofilizovaný prášok na rekonštitúciu pred použitím. Na rekonštitúciu Reblozylu sa má používať iba voda na injekcie (water for injections, WFI).

Na dosiahnutie požadovanej dávky sa má rekonštituovať príslušný počet injekčných liekoviek Reblozylu. Na zabezpečenie presnej dávky sa na rekonštitúciu musí použiť injekčná striekačka s príslušnou stupnicou.

### Pri rekonštitúcii sa má dodržiavať tento postup:

1. Odstráňte farebné veko z injekčnej liekovky a utrite hornú časť alkoholovým tampónom.
2. Reblozyl 25 mg prášok na injekčný roztok  
Pridajte 0,68 ml vody na injekcie do injekčnej liekovky injekčnou striekačkou s príslušnou stupnicou, tak aby ste ihlou nasmerovali tok na lyofilizovaný prášok. Nechajte stáť jednu minútu. Z každej 25 mg injekčnej liekovky obsahujúcej jednu dávku sa získa najmenej 0,5 ml luspaterceptu sily 50 mg/ml.  
  
Reblozyl 75 mg prášok na injekčný roztok  
Pridajte 1,6 ml vody na injekcie do injekčnej liekovky injekčnou striekačkou s príslušnou stupnicou, tak aby ste ihlou nasmerovali tok na lyofilizovaný prášok. Nechajte stáť jednu minútu. Z každej 75 mg injekčnej liekovky obsahujúcej jednu dávku sa získa najmenej 1,5 ml luspaterceptu sily 50 mg/ml.
3. Ihlu a injekčnú striekačku použité na rekonštitúciu zlikvidujte. Nepoužívajte ich na subkutánnu injekciu.
4. Obsah injekčnej liekovky opatrne miešajte krúživým pohybom 30 sekúnd. Prestaňte miešať a nechajte obsah injekčnej liekovky usadiť sa vo zvislej polohe počas 30 sekúnd.
5. Skontrolujte, či sa v roztoku v injekčnej liekovke nenachádza nerozpustený prášok. Ak zbadáte nerozpustený prášok, opakujte 4. krok, až kým sa prášok úplne nerozpustí.
6. Prevráťte injekčnú liekovku hore dnom a takto prevrátenú opatrne miešajte krúživým pohybom 30 sekúnd. Prevráťte injekčnú liekovku späť do zvislej polohy a nechajte obsah usadiť sa počas 30 sekúnd.
7. Zopakujte 6. krok ešte sedemkrát, aby ste dosiahli úplnú rekonštitúciu materiálu na stranách injekčnej liekovky.
8. Pred podaním rekonštituovaný roztok vizuálne skontrolujte. Po správnom premiešaní je rekonštituovaný roztok Reblozylu bezfarebný až svetložltý, číry až mierne opalizujúci roztok bez viditeľných cudzorodých častíc. Nepoužívajte, ak zbadáte nerozpustený liek alebo cudzorodé častice.
9. Ak sa rekonštituovaný roztok nepoužije okamžite, pozrite si podmienky na uchovávanie v časti 6.3.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/20/1452/001

EU/1/20/1452/002

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 25. júna 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.



## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Aktualizovaný RMP sa predkladá do termínu odsúhlaseného CHMP.

## **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Reblozylu na trh v jednotlivých členských štátoch musí držiteľ rozhodnutia o registrácii požiadať príslušný národný orgán o schválenie obsahu a formátu vzdelávacieho programu vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je Reblozyl uvedený na trh, bol všetkým zdravotníckym pracovníkom, ktorí majú predpisovať Reblozyl, poskytnutý informačný balíček pre zdravotníckych pracovníkov obsahujúci tieto položky:

1. informácia, kde možno získať aktuálny súhrn charakteristických vlastností lieku,
2. kontrolný zoznam pre zdravotníckeho pracovníka,
3. karta pacientky (iba pre ženy vo fertilnom veku).

## **Kontrolný zoznam pre zdravotníckeho pracovníka**

Kontrolný zoznam pre zdravotníckeho pracovníka sa má použiť pred začatím liečby, pri každom podaní lieku a následne v pravidelných intervaloch pri ďalšom sledovaní.

Kontrolný zoznam pre zdravotníckeho pracovníka bude obsahovať tieto kľúčové informácie:

- Informácie o štúdiách na zvieratách preukazujúcich reprodukčnú a embryo-fetálnu toxicitu luspaterceptu, čím je kontraindikovaný počas gravidity.
- Pripomenutie, že luspatercept je kontraindikovaný počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich účinnú antikoncepciu.
- Nutnosť informovať pred začatím liečby a potom pravidelne o potenciálnom teratogénnom riziku, ktoré predstavuje luspatercept, a o vyžadovaných opatreniach na minimalizáciu tohto rizika.
- Pred začatím liečby sa musí vykonať tehotenský test a predpisujúci lekár musí preveriť negatívne výsledky. Musí sa zopakovať vo vhodných intervaloch.
- Pacienti musia používať vysokoúčinnú metódu antikoncepcie počas liečby luspaterceptom.
- Ženy počas liečby nesmú otehotnieť. Ak žena otehotnie alebo ak chce otehotnieť, podávanie luspaterceptu sa musí prerušiť. Ženy vo fertilnom veku musia používať vysokoúčinnú antikoncepciu počas liečby luspaterceptom a po dobu najmenej 3 mesiacov od prerušenia liečby luspaterceptom.
- Nutnosť poskytnúť poradenstvo v prípade gravidity a zhodnotiť výsledok prípadnej gravidity.
- Ak sa gravidita vyskytne počas liečby alebo v intervale 3 mesiacov od prerušenia liečby luspaterceptom, je nutné pripomenúť pacientke, že to má nahlásiť zdravotníckemu pracovníkovi, príslušnému národnému orgánu a/alebo spoločnosti BMS kontaktovaním prostredníctvom miestnej e-mailovej adresy alebo adresy URL poskytnutej v materiáloch, a to bez ohľadu na pozorovanie nežiaducich výsledkov.

## **Karta pacientky (iba pre ženy vo fertilnom veku)**

Kartu pacientky má zdravotnícky pracovník odovzdať ženám vo fertilnom veku pri začatí liečby. Zdravotnícky pracovník má vyžadovať, aby ženy vo fertilnom veku potvrdili, či majú kartu pacientky pred každým následným podaním lieku a poskytnúť im ďalšie karty podľa potreby.

Karta pacientky bude obsahovať tieto kľúčové informácie:

- Pokyny pre ženy vo fertilnom veku o:
  - Nutnosti negatívneho výsledku tehotenského testu pred začatím liečby luspaterceptom u žien vo fertilnom veku.
  - Nutnosti žien vo fertilnom veku používať najmenej jednu vysokoúčinnú metódu antikoncepcie počas liečby luspaterceptom a po dobu najmenej 3 mesiacov od prerušenia liečby.
  - Nutnosti hlásiť lekárovi akékoľvek podozrenie na graviditu alebo potvrdenú graviditu, ktorá sa vyskytne počas liečby alebo v intervale 3 mesiacov od prerušenia liečby.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Reblozyl 25 mg prášok na injekčný roztok  
luspaterceptum

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá injekčná liekovka obsahuje 25 mg luspaterceptu. Po rekonštitúcii každý ml roztoku obsahuje 50 mg luspaterceptu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citrónovej (E330), citrónan sodný (E331), polysorbát 80, sacharóza, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na injekčný roztok.

1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Subkutánne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/20/1452/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

REBLOZYL 25 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Reblozyl 25 mg prášok na injekciu  
luspaterceptum  
s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

**6. INÉ**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL**

**1. NÁZOV LIEKU**

Reblozyl 75 mg prášok na injekčný roztok  
luspaterceptum

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá injekčná liekovka obsahuje 75 mg luspaterceptu. Po rekonštitúcii každý ml roztoku obsahuje 50 mg luspaterceptu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citrónovej (E330), citrónan sodný (E331), polysorbát 80, sacharóza, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na injekčný roztok.

1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Subkutánne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/20/1452/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

REBLOZYL 75 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Reblozyl 75 mg prášok na injekciu  
luspaterceptum  
s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Reblozyl 25 mg prášok na injekčný roztok Reblozyl 75 mg prášok na injekčný roztok luspatercept (luspaterceptum)

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Reblozyl a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Reblozyl
3. Ako používať Reblozyl
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Reblozyl
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Reblozyl a na čo sa používa**

Reblozyl obsahuje liečivo luspatercept. Používa sa v týchto prípadoch:

##### **Myelodysplastické syndrómy**

Myelodysplastické syndrómy (MDS) sú súborom mnohých rozličných porúch krvi a kostnej drene.

- Červené krvinky sa stávajú abnormálnymi a nevyvíjajú sa správne.
- U pacientov sa môžu vyskytnúť mnohé prejavy a príznaky vrátane nízkeho počtu červených krviniek (anémia) a môžu potrebovať transfúzie červených krviniek.

Reblozyl sa používa u dospelých s anémiou spôsobenou MDS, ktorí potrebujú transfúzie červených krviniek.

##### **Beta-talasémia**

$\beta$ -talasémia je problém týkajúci sa krvi, ktorý sa dedí génmi.

- Ovplyvňuje tvorbu hemoglobínu.
- U pacientov sa môžu vyskytnúť mnohé prejavy a príznaky vrátane nízkeho počtu červených krviniek (anémia) a môžu potrebovať transfúzie červených krviniek.

Reblozyl sa používa na liečbu anémie u dospelých s  $\beta$ -talasémiou, ktorí môžu alebo nemusia potrebovať pravidelné transfúzie červených krviniek.

##### **Ako Reblozyl účinkuje**

Reblozyl zlepšuje schopnosť organizmu tvoriť červené krvinky. Červené krvinky obsahujú hemoglobín, čo je bielkovina, ktorá prepravuje v tele kyslík. Pri vyššej tvorbe červených krviniek v organizme sa zvyšuje hladina hemoglobínu.

### *U pacientov s MDS a $\beta$ -talasémiou, ktorí potrebujú pravidelné krvné transfúzie*

Používaním Reblozylu sa môže predísť potrebe transfúzie červených krviniek alebo sa táto potreba môže znížiť.

- Transfúzie červených krviniek môžu spôsobiť abnormálne vysoké hladiny železa v krvi a v rôznych orgánoch tela. To môže byť časom škodlivé.

### *U pacientov s $\beta$ -talasémiou, ktorí nepotrebujú pravidelné krvné transfúzie*

Používaním Reblozylu sa u vás môže zmierniť anémia tým, že sa zvýši hladina hemoglobínu.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Reblozyl**

### **Nepoužívajte Reblozyl**

- ak ste alergický na luspatercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste tehotná (pozri časť Tehotenstvo),
- ak si váš stav vyžaduje liečbu kontroly tvorby masy krviniek mimo kostnej drene (extramedulárnych hemopoetických mäs, EMH más).

### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete používať tento liek, obráťte sa na svojho lekára, ak:

- ste pacient s  $\beta$ -talasémiou:
  - odstránili vám slezinu. Môžete mať vyššie riziko vzniku krvných zrazenín. Váš lekár sa s vami porozpráva o ďalších možných rizikových faktoroch, ktoré môžu u vás zvyšovať riziko. Patria k nim:
    - hormonálna náhradná liečba alebo
    - krvná zrazenina v minulosti.
- ste pacient s MDS:
  - a už ste mali cievnú mozgovú príhodu alebo problémy so srdcom alebo krvným obehom. Môžete mať vyššie riziko tvorby krvnej zrazeniny. Váš lekár môže použiť preventívne opatrenia alebo lieky na zníženie pravdepodobnosti, že sa vám vytvorí krvná zrazenina.
- máte silnú neutíchajúcu bolesť chrbta, necitlivosť alebo slabosť alebo stratu vôľou ovládaného pohybu nôh, rúk alebo ramien, stratu kontroly čriev a močového mechúra (inkontinencia – únik moču alebo stolice). Môžu to byť príznaky EMH más a stlačenia miechy.
- ste niekedy mali vysoký krvný tlak, pretože Reblozyl ho môže zvýšiť. Krvný tlak vám bude kontrolovaný pred podaním Reblozylu a počas celej liečby. Reblozyl vám podajú, iba ak bude váš krvný tlak pod kontrolou.
- máte ochorenie, ktoré ovplyvňuje silu a zdravie vašich kostí (osteopénia (zníženie kostnej hmoty) a osteoporóza (rednutie kostí)). Máte riziko, že si ľahšie zlomíte kosti.

### **Bežné testy**

Pred každým podaním dávky tohto lieku absolvujete krvný test. Je to kvôli tomu, aby sa lekár ubezpečil, že máte hladinu hemoglobínu vhodnú na nasadenie liečby.

Ak máte ťažkosti s obličkami, lekár vám môže vykonať ďalšie testy.

### **Deti a dospelávajúci**

Tento liek sa neodporúča používať u detí a dospelávajúcich vo veku do 18 rokov.

### **Iné lieky a Reblozyl**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

### **Tehotenstvo**

- Nepoužívajte tento liek počas tehotenstva a najmenej 3 mesiace pred otehotnením. Reblozyl môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.
- Váš lekár zabezpečí tehotenský test pred začatím liečby a dá vám kartu pacientky.
- Ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

### **Dojčenie**

- Počas používania tohto lieku a počas 3 mesiacov od poslednej dávky nedojčíte. Nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka.

### **Antikoncepcia**

- Počas liečby Reblozylom a počas najmenej 3 mesiacov od poslednej dávky musíte používať účinnú metódu antikoncepcie.

Poradte sa so svojim lekárom o antikoncepčných metódach, ktoré môžu byť pre vás vhodné počas používania tohto lieku.

### **Plodnosť**

Ak ste žena, tento liek vám môže spôsobiť problémy s plodnosťou. Môže to ovplyvniť vašu schopnosť mať dieťa. Predtým, ako použijete tento liek, poraďte sa so svojim lekárom.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Počas používania Reblozylu môžete pociťovať únavu, závrat alebo mdloby. V takýchto prípadoch nevedte vozidlo, nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje a ihneď kontaktujte svojho lekára.

### **Reblozyl obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako používať Reblozyl**

Pred začatím liečby týmto liekom vám lekár vykoná krvné testy a rozhodne, či potrebujete Reblozyl.

Reblozyl sa bude podávať injekciou pod kožu (subkutánne).

### **Akú dávku budete dostávať**

Dávka závisí od vašej telesnej hmotnosti v kilogramoch. Injekcie vám bude podávať lekár, zdravotná sestra alebo iný zdravotník.

- Odporúčaná začiatočná dávka je 1,0 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti.
- Táto dávka sa má podať raz za tri týždne.
- Váš lekár bude sledovať priebeh vašej liečby a v prípade potreby vám môže zmeniť dávku.

Počas používania Reblozylu vám bude váš lekár sledovať krvný tlak.

### *Myelodysplastické syndrómy*

Maximálna jednotlivá dávka je 1,75 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti.

### *Beta-talasémia*

Maximálna jednotlivá dávka je 1,25 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti.

#### **Ak vynecháte dávku**

Ak vynecháte injekciu Reblozylu, alebo ak sa termín jej podania oddiali, injekciu Reblozylu vám podajú čo najskôr. Následne budete dostávať dávky podľa predpisu s časovým odstupom medzi jednotlivými dávkami najmenej 3 týždne.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

##### **Závažné vedľajšie účinky**

Ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi**:

- ťažkosti s chôdzou alebo rečou, závrat, strata rovnováhy a koordinácie, necitlivosť alebo ochrnutie tváre, nohy alebo ruky (často na jednej strane tela), rozmazané videnie. Vo všetkých týchto prípadoch môže ísť o príznaky cievnej mozgovej príhody.
- bolestivý opuch a stuhnutosť v nohe a ruke (krvné zrazeniny)
- silná neutíchajúca bolesť chrbta, znecitlivenie alebo slabosť alebo strata vôľou ovládaného pohybu nôh, rúk alebo ramien, strata kontroly čreva a močového mechúra (inkontinencia – únik moču alebo stolice). Môžu to byť príznaky extramedulárnych hemopoetických más (EMH más) a stlačenia miechy.
- opuch v oblasti očí, tváre, pier, úst, jazyka alebo krku
- alergické reakcie
- vyrážky.

##### **Medzi ďalšie vedľajšie účinky patria:**

**Veľmi časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- kašeľ
- ťažkosti s dýchaním alebo dýchavičnosť
- opuch nôh alebo rúk
- vysoký krvný tlak bez príznakov alebo spojený s bolesťou hlavy
- infekcia horných dýchacích ciest
- chrípka alebo príznaky podobné chrípke
- závrat, bolesť hlavy
- hnačka, nevoľnosť (nauzea)
- bolesť brucha
- bolesť chrbta, kĺbov alebo kostí
- pocit únavy alebo slabosti
- ťažkosti so zaspávaním alebo s trvaním spánku
- zmeny vo výsledkoch krvných testov (zvýšená hladina pečeňových enzýmov, zvýšená hladina kreatinínu v krvi). Môžu to byť prejavy problémov s pečeňou a obličkami.
- kŕče, závrat, nepravidelný tep, mentálna zmätenosť. Môžu to byť príznaky príliš vysokých alebo príliš nízkych hladín niektorých minerálov v tele (nezvyčajných hladín elektrolytov).

**Časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať najviac 1 z 10 osôb):

- infekcia hrudníka
- mdloba, pocit točenia sa, pocit zmätenosti
- znížená chuť do jedla
- bolesť brucha
- zlomeniny kostí spôsobené úrazom
- bolesť svalov
- bolesť na hrudi



- znížená sila vo svaloch
- ohraničené, okrúhle červené/fialové škvrny
- ľahká tvorba modrín, krvácanie z nosa alebo d'asien
- intenzívna bolesť hlavy na jednej strane hlavy
- príliš rýchlo bijúce srdce (tachykardia)
- sčervenenie, pálenie a bolesť v mieste podania injekcie (reakcie v mieste podania injekcie) alebo opuch, svrbenie kože (sčervenenie v mieste podania injekcie)
- nesprávne pracujúce obličky
- vyššia miera potenia ako obvykle
- vysoká hladina kyseliny močovej v krvi (podľa testu)
- nedostatok tekutín v tele (dehydratácia)
- infekcia močových ciest
- spenený moč. Môže to byť prejav príliš veľkého množstva bielkovín v moči (proteinúria a albuminúria).
- dýchavičnosť pri cvičení alebo keď ležíte. Toto môže byť prejavom srdcového zlyhávania.

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Reblozyl

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorené injekčné liekovky: Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po prvom otvorení a rekonštitúcii sa má Reblozyl okamžite použiť. Ak sa rekonštituovaný liek nepoužije okamžite, môže sa uchovávať v pôvodnom obale až 8 hodín pri izbovej teplote ( $\leq 25$  °C) alebo až 24 hodín pri teplote 2°C – 8°C.

Rekonštituovaný roztok neuchovávajte v mrazničke.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Reblozyl obsahuje

- Liečivo je luspatercept. Každá injekčná liekovka obsahuje 25 mg alebo 75 mg luspaterceptu. Po rekonštitúcii každý ml roztoku obsahuje 50 mg luspaterceptu.
- Ďalšie pomocné látky sú monohydrát kyseliny citrónovej (E330), citrónan sodný (E331), polysorbát 80, sacharóza, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a hydroxid sodný (na úpravu pH).

### Ako vyzerá Reblozyl a obsah balenia

Reblozyl je biely až sivobiely prášok na injekčný roztok. Reblozyl sa dodáva v sklenených injekčných liekovkách obsahujúcich 25 mg alebo 75 mg luspaterceptu.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**  
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Írsko

**Výrobca**  
Celgene Distribution B.V.  
Orteliuslaan 1000  
3528 BD Utrecht  
Holandsko

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

-----  
**Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:**

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

#### Inkompatibilita

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.

#### Uchovávanie lieku

##### *Neotvorená injekčná liekovka*

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

##### *Rekonštituovaný roztok*

Bolo preukázané, že pri uchovávaní v pôvodnom obale má rekonštituovaný liek chemickú a fyzikálnu stabilitu až 8 hodín pri izbovej teplote ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ) alebo až 24 hodín pri teplote 2– $^{\circ}\text{C}$ .

Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ, pričom tento čas nemá prekročiť 24 hodín pri teplote 2– $^{\circ}\text{C}$ .

Rekonštituovaný roztok neuchovávať v mrazničke.

#### Výpočet dávky

Celková dávka sa podľa telesnej hmotnosti pacienta (kg) môže vypočítať takto:

Celková dávka (mg) = úroveň dávky (mg/kg) x hmotnosť pacienta (kg) každé tri týždne.

### Pokyny týkajúce sa rekonštitúcie

Reblozyl sa dodáva ako lyofilizovaný prášok na rekonštitúciu vodou na injekcie. Na zabezpečenie presnej dávky sa na rekonštitúciu musí použiť injekčná striekačka s príslušnými stupnicami. Pozri tabuľku 1.

**Tabuľka 1: Tabuľka rekonštitúcie Reblozylu**

Sila	Množstvo vody na injekcie potrebnej na rekonštitúciu	Koncentrácia po rekonštitúcii (nominálna hodnota)
25 mg injekčná liekovka	0,68 ml	50 mg/ml (0,5 ml)
75 mg injekčná liekovka	1,6 ml	50 mg/ml (1,5 ml)

1. Odstráňte farebné veko z injekčnej liekovky a utrite hornú časť alkoholovým tampónom.
2. Pridajte vodu na injekcie do injekčnej liekovky injekčnou striekačkou s príslušnými stupnicami, tak aby ste ihlou nasmerovali tok na lyofilizovaný prášok. Nechajte stáť jednu minútu.
3. Ihlu a injekčnú striekačku použité na rekonštitúciu zlikvidujte. Nepoužívajte ich na subkutánnu injekciu.
4. Obsah injekčnej liekovky opatrne miešajte krúživým pohybom 30 sekúnd. Prestaňte miešať a nechajte obsah injekčnej liekovky usadiť sa vo zvislej polohe počas 30 sekúnd.
5. Skontrolujte, či sa v roztoku v injekčnej liekovke nenachádza nerozpustený prášok. Ak zbadáte nerozpustený prášok, opakujte 4. krok, až kým sa prášok úplne nerozpustí.
6. Prevráťte injekčnú liekovku hore dnom a takto prevrátenú opatrne miešajte krúživým pohybom 30 sekúnd. Prevráťte injekčnú liekovku späť do zvislej polohy a nechajte obsah usadiť sa počas 30 sekúnd.
7. Zopakujte 6. krok ešte sedemkrát, aby ste dosiahli úplnú rekonštitúciu materiálu na stranách injekčnej liekovky.
8. Pred podaním rekonštituovaný roztok vizuálne skontrolujte. Po správnom premiešaní je rekonštituovaný roztok Reblozylu bezfarebný až svetložltý, číry až mierne opalescencný roztok bez viditeľných cudzorodých častíc. Nepoužívajte, ak zbadáte nerozpustený liek alebo cudzorodé častice.
9. Ak sa rekonštituovaný roztok nepoužije okamžite, pozrite si vyššie uvedenú časť *Uchovávanie lieku*.

### Spôsob podávania

Ak bol roztok Reblozylu po rekonštitúcii uchovávaný v chladničke, 15 až 30 minút pred podaním injekcie ho vyberte z chladničky, aby dosiahol izbovú teplotu. Znížia sa tak nepríjemné pocity pri podaní injekcie.

Odporúčaný maximálny objem lieku na jedno miesto podania injekcie je 1,2 ml. Ak sa vyžaduje objem vyšší ako 1,2 ml, celkový objem Reblozylu sa má rozdeliť na samostatné injekcie s podobným objemom a podávať každú do iného miesta, s rovnakým anatomickým umiestnením, ale na opačných stranách tela. Na dosiahnutie požadovanej dávky rekonštituujte príslušný počet injekčných liekoviek Reblozylu.

Reblozyl podajte injekciou pod kožu do ramena, stehna alebo brucha.

Ak sa vyžaduje podať viacero injekcií, pri každom podaní injekcie pod kožu použite novú injekčnú striekačku a ihlu. Všetok nepoužitý zvyšok zlikvidujte. Z jednej injekčnej liekovky podajte najviac jednu dávku.

### Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.