

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Reblozyl 25 mg por oldatos injekcióhoz

Reblozyl 75 mg por oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Reblozyl 25 mg por oldatos injekcióhoz

25_mg luszpaterceptet tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 50_mg luszpaterceptet tartalmaz ml-enként.

Reblozyl 75 mg por oldatos injekcióhoz

75_mg luszpaterceptet tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 50_mg luszpaterceptet tartalmaz ml-enként.

A luszpatercept a kínai hörcsög petefészek (Chinese Hamster Ovary, CHO) sejtekben termelődik rekombináns DNS technológiával.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz (por injekcióhoz).

Fehér vagy törtfehér liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Reblozyl olyan transzfúzió-dependens anémiás felnőtt betegek kezelésére javallt, akik nagyon alacsony, alacsony és közepes kockázatú, gyűrűs sideroblastokkal járó myelodysplasiás szindrómákban (MDS) szenvednek, és nem kielégítő választ mutatnak vagy nem alkalmasak eritropoetin alapú terápiára (lásd 5.1 pont).

A Reblozyl beta-thalassemiával összefüggő, transzfúzió-dependens anaemiás felnőtt betegek kezelésére javallt (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Reblozyl-kezelést a hematológiai betegségek kezelésében jártas orvosnak kell megkezdeni.

Adagolás

A Reblozyl minden egyes alkalmazása előtt meg kell mérni a betegek hemoglobin (Hb)-szintjét. Az adagolás előtt történő vörösvértest (VVT) transzfúzió esetén az adagolás szempontjából figyelembe kell venni a transzfúzió előtti Hb-szintet.

Myelodysplasiás szindrómák

A Reblozyl ajánlott kezdő adagja 1,0_mg/ttkg, 3 hetente egyszer beadva.

Azoknál a betegeknél, akik kaptak VVT-transzfúziót legalább 2 egymást követő, 1,0_mg/ttkg-os kezdő adag után, az adagot 1,33_mg/ttkg-ra kell növelni. Ha a betegek kaptak VVT-transzfúziót legalább 2 egymást követő, 1,33_mg/ttkg-os adag után, az adagot 1,75_mg/ttkg-ra kell növelni. Az adag növelése legfeljebb 6 hetenként (2 adagolás) történhet, és a maximális adag legfeljebb 1,75_mg/ttkg lehet 3 hetente egyszer beadva. A dózist nem lehet azonnal emelni a dózis késleltetése után. Azon betegek esetében, akiknél a dózis előtti Hb-szint > 90 g/l, és akik még nem érték el a transzfúziós függetlenséget, szükséges lehet a dózis növelése az orvos megítélése alapján; az egyidejűleg adott transzfúzióval nem zárható ki a Hb növekedésének veszélye a célzott küszöbérték fölé.

Ha a beteg nem reagál (azaz transzfúziós függetlenség), akkor a dózist egy dózisszinttel növelni kell.

β -thalassemia

A Reblozyl ajánlott kezdő adagja 1,0_mg/ttkg, 3 hetente egyszer beadva.

Azoknál a betegeknél, akik nem reagálnak, amely a meghatározás szerint a VVT-transzfúziós terhelésében legalább egy harmaddal történő csökkenést jelent ≥ 2 egymást követő, 1,0_mg/ttkg-os kezdő adag után (6 hét alatt), az adagot 1,25_mg/ttkg-ra kell növelni.

Az adagot nem szabad a 3 hetente beadott 1,25_mg/ttkg maximális adag fölé növelni.

Ha a beteg nem reagál (ha a VVT-transzfúziós terhelés újra növekszik a kezdeti reagálás után), akkor a dózist egy dózisszinttel növelni kell.

MDS és β -thalassemia

Az adag csökkentése és késleltetése

Ha a Hb-szint 3 hét luszpatercept-kezelés alatt transzfúzió nélkül több mint 20 g/l-rel nő, akkor a Reblozyl adagját egy adagszinttel csökkenteni kell.

Ha a $Hb \geq 115$ g/l transzfúzió nélkül legalább 3 hétig, akkor az adagot késleltetni kell, amíg a $Hb \leq 110$ g/l nem lesz. Ha egyidejűleg gyorsan emelkedik a Hb (>20 g/l 3 héten belül, transzfúzió nélkül), akkor az adag késleltetése után mérlegelni kell az adag csökkentését egy dózisszinttel (minimum 0,8_mg/ttkg).

Az adagot nem szabad 0,8_mg/ttkg alá csökkenteni.

Az alábbiakban a luszpatercept-kezelés alatti dóziscsökkentéseket mutatjuk be.

1. táblázat: Dóziscsökkentések MDS esetén

Jelenlegi adag	Dóziscsökkentés
1,75_mg/ttkg	1,33_mg/ttkg
1,33_mg/ttkg	1_mg/ttkg
1_mg/ttkg	0,8_mg/ttkg

2. táblázat: Dóziscsökkentések β -thalassemia esetén

Jelenlegi adag	Dóziscsökkentés
1,25_mg/ttkg	1_mg/ttkg
1_mg/ttkg	0,8_mg/ttkg

Ha a betegek tartós, a kezeléssel összefüggő 3. fokozatú vagy magasabb szintű mellékhatásokat tapasztalnak (lásd 4.8. pont), a kezelést addig kell késleltetni, amíg a toxicitás nem mérséklődik, vagy vissza nem tér a kiindulási értékre.

Az adag késleltetése után a betegeknek a kezelést újra kell kezdeniük a korábbi adagjukkal vagy csökkentett adaggal folytatni, az adag csökkentésére vonatkozó útmutatás szerint.

Kihagyott adagok

Ha az ütemezett kezelés beadása elmarad vagy késik, akkor a betegnek a lehető leghamarabb be kell adni a Reblozyl injekciót, és az adagolást az előírtak szerint kell folytatni, az adagok között legalább 3 hét szünettel.

A kezelésre nem reagáló betegek

Ha a betegek nem reagálnak a Reblozyl kezelésre, akkor értékelni kell az ok-okozati tényezőket (például vérzéses esemény). Ha a hematológiai válasz elvesztésének tipikus okait kizárták, akkor mérlegelni kell a dózis növelését a fent leírtak szerint, az adott indikáció esetében.

A kezelés abbahagyása

A Reblozyl-kezelést abba kell hagyni, ha a betegek 9 hetes, maximális dózisszinten történő kezelés (3 adag) után nem tapasztalják a transzfúziós terhelés csökkenését, ha nem találnak alternatív magyarázatot a válasz hiányára (például vérzés, műtét, más egyidejűleg fennálló betegségek), vagy ha bármikor elfogadhatatlan toxicitás fordul elő.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem szükséges a Reblozyl kezdő adagjának módosítása (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A kezdő adag módosítása nem szükséges azoknál a betegeknél, akiknél az összbilirubin (BIL) szint magasabb a normál érték felső határánál (upper limit of normal, ULN) és/vagy az alanin-aminotranszferáz (ALAT; GPT) vagy az aszpartát-aminotranszferáz (ASAT; GOT) szint $<3 \times$ ULN (lásd 5.2 pont). Adatok hiánya miatt nem adható konkrét adagolási javaslat az ALAT vagy ASAT $\geq 3 \times$ ULN vagy májkárosodott CTCAE ≥ 3 fokozatú betegek számára (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására (becsült glomeruláris filtrációs ráta [estimated glomerular filtration rate, eGFR] < 90 és ≥ 30 ml/perc/1,73 m²). Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²) specifikus adagolási javaslat nem adható klinikai adatok hiányában (lásd 5.2 pont). A kiinduláskor vesekárosodásban szenvedő betegeket a szokásos ellátásnak megfelelően szorosan monitorozni kell a veseműködés szempontjából.

Gyermekek és serdülők

A Reblozylnak gyermekeknél myelodysplasiás szindrómák javallata esetén, valamint a 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél β -thalassemiaiban nincs releváns alkalmazása. A nem-klinikai adatokat lásd az 5.3 pontban.

A Reblozyl biztonságosságát és hatásosságát 6 évesnél idősebb és 18 évnél fiatalabb gyermekeknél nem igazolták β -thalassemiaiban. A nem-klinikai adatokat lásd az 5.3 pontban.

Az alkalmazás módja Subcutan alkalmazásra.

Feloldás után a Reblozyl oldatot subcutan kell befecskendezni a felkarba, a combba vagy a hasba. Ki kell számolni a beteg számára szükséges feloldott oldat pontos térfogatát, és azt lassan kell felszívni az egyadagos injekciós üveg(ek)ből egy fecskendőbe.

A gyógyszer ajánlott maximális térfogata az injekció minden beadásának helyén 1,2 ml. Ha több mint 1,2 ml szükséges, a teljes térfogatot külön-külön, hasonló térfogatú injekciókra kell felosztani, és külön helyekre kell beadni.

Ha több injekcióra van szükség, minden egyes subcutan injekcióhoz új fecskendőt és tűt kell használni. Legfeljebb egy adag adható be egy injekciós üvegből.

Ha a Reblozyl oldatot feloldás után hűtötték, akkor azt az injekció beadása előtt 15-30 perccel ki kell venni a hűtőből, hogy szobahőmérsékletre melegedjen fel. Ez csökkenti az injekció okozta kellemetlenséget.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhesség (lásd 4.6 pont)

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási számát egyértelműen kell feltüntetni.

Thromboembóliás események

A β -thalassemiában szenvedő betegeknél egy kontrolllos klinikai vizsgálatban luszpatercepttel kezelt betegek 3,6%-ánál (8/223) jelentettek tromboembóliás eseményeket (TEE). A jelentett TEE-k között szerepelt a mélyvénás thrombosis (MVT), a portális véna thrombosisa, a tüdőembólia és az ischemiás stroke (lásd 4.8 pont). Az összes, TEE-ben szenvedő beteg lépét eltávolították és legalább egy másik, a TEE kialakulására jellemző kockázati tényezővel rendelkeztek (például korábbi thrombosis vagy hormonpótló terápia egyidejű alkalmazása). A TEE előfordulása nem volt összefüggésben a megnövekedett Hb-szintekkel. A luszpatercepttel történő kezelés potenciális előnyeit mérlegelni kell a TEE-k lehetséges kockázatával szemben a β -thalassemiában szenvedő, lépeltávolításon átesett betegek esetében, akiknél a TEE kialakulásának egyéb kockázati tényezői is fennállnak. A jelenlegi klinikai irányelveknek megfelelően thromboprofilaxist kell mérlegelni magasabb kockázatú β -thalassemiás betegek esetében.

Emelkedett vérnyomás

Kontrolllos klinikai vizsgálatokban MDS és β -thalassemia esetén a luszpatercepttel kezelt betegek szisztolés és diasztolés vérnyomása átlagosan 5 Hgmm-rel emelkedett a kiindulási értékhez képest (lásd a 4.8 pontot). A vérnyomást a luszpatercept minden alkalmazása előtt ellenőrizni kell. Tartós hypertonia vagy a már meglévő hypertonia súlyosbodása esetén a beteget a jelenlegi klinikai iránymutatásoknak megfelelően kezelni kell a hypertonia miatt.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Tervezett klinikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A vas kelátképző szereinek egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a luszpatercept farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás nőknél

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Reblozyl-kezelés alatt és legalább 3 hónapig az utolsó dózist követően. A Reblozyl-kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni fogamzóképes nők esetében.

Terhesség

A Reblozyl-kezelést nem szabad elkezdni terhes nők esetében (lásd 4.3 pont).

A Reblozyl terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukció toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A Reblozyl alkalmazása ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont). Ha egy beteg teherbe esik, a Reblozyl-kezelést abba kell hagyni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a luszpatercept vagy a luszpatercept metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A luszpaterceptet kimutatták a szoptató patkányok tejében (lásd 5.3 pont). Az újszülöttek/csecsemők esetében a luszpatercept ismeretlen nemkívánatos hatásai miatt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel a Reblozyl terápia alatt és az utolsó adagot követő 3 hónapig, vagy megszakítják a Reblozyl kezelést, mérlegelve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A luszpatercept emberi termékenységre gyakorolt hatása ismeretlen. Az állatok esetében talált eredmények alapján a luszpatercept veszélyeztetheti a nők termékenységét (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Reblozyl kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A reagálási képesség ezen feladatok elvégzésekor csökkenhet a fáradtság, vertigo, szédülés vagy ájulás kockázata miatt (lásd 4.8 pont). Ezért a betegeknek azt kell tanácsolni, hogy legyenek óvatosak, amíg meg nem bizonyosodnak arról, hogy a kezelés befolyásolja-e a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeiket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Myelodysplasiás szindrómák

A Reblozylt kapó betegeknél a leggyakrabban jelentett mellékhatások (a betegek legalább 15%-ánál) a kimerültség, hasmenés, asthenia, hányinger, szédülés, hátfájás és fejfájás. A leggyakrabban jelentett (a betegek legalább 2%-ánál) 3. vagy annál magasabb fokozatú mellékhatások közé tartozik az ájulás/ájulásközi állapot, a kimerültség, a hypertonia és az asthenia. A leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatások (a betegek legalább 2%-ánál) a húgyúti fertőzés, a hátfájás és az ájulás.

Az asthenia, a kimerültség, a szédülés és a fejfájás gyakrabban fordult elő a kezelés első 3 hónapjában.

A kezelés abbahagyása mellékhatás miatt a luszpatercepttel kezelt betegek 2,0%-ánál fordult elő. A kezelés megszakítását eredményező mellékhatások a luszpatercept kezelési karon a kimerültség és a fejfájás voltak.

β-thalassemia

A Reblozylt kapó betegeknél a leggyakrabban jelentett mellékhatások (a betegek legalább 15%-ánál) a fejfájás, a csontfájdalom és az ízületi fájdalom voltak. A leggyakrabban jelentett 3. vagy magasabb fokú mellékhatás a hyperurikaemia volt. A jelentett legsúlyosabb mellékhatások a mélyvénás thrombosis, az ischémias stroke, a portális véna thrombosisa és a tüdőembolia thromboemboliás események voltak (lásd 4.4 pont).

A csontfájdalom, az asthenia, a kimerültség, a szédülés és a fejfájás gyakrabban fordult elő a kezelés első 3 hónapjában.

A kezelés abbahagyása mellékhatás miatt a luszpatercepttel kezelt betegek 2,6%-ánál fordult elő. A kezelés megszakítását eredményező mellékhatások a luszpatercept kezelési karon az ízületi fájdalom, a hátfájás, a csontfájdalom és a fejfájás voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az egyes mellékhatások legnagyobb gyakorisága, amelyet megfigyeltek és jelentettek az MDS és a β-thalassemia két pivotális vizsgálatában az alábbi, 3. táblázatban láthatóak. A mellékhatásokat az alábbiakban szervrendszeri osztályok és az előnyben részesített kifejezés szerint soroljuk fel. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - <1/1000$) és nagyon ritka ($<1/10\ 000$).

3. táblázat A Reblozyl-kezelésben részesülő betegek nemkívánatos gyógyszerreakciói (adverse drug reactions, ADR) MDS és β-thalassemia esetén

Szervrendszer	Előnyben részesített kifejezés	Gyakoriság (minden fokozat) az MDS esetén	Gyakoriság (minden fokozat) a β-thalassemia esetén
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	bronchitis	Nagyon gyakori	Gyakori
	húgyúti fertőzés	Nagyon gyakori	Gyakori
	felső légúti fertőzés	Gyakori	Nagyon gyakori
	influenza	Gyakori	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	túlérzékenység*	Gyakori	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	hyperurikaemia	Gyakori	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	szédülés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	fejfájás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	syncope/presyncope	Gyakori	Gyakori
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	vertigo/pozicionális vertigo	Gyakori	Gyakori
Érbetegségek és tünetek	hypertonia~	Gyakori	Gyakori
	thromboemboliás események [§]	Gyakori	Gyakori
	dyspnoe	Nagyon gyakori	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Emésztőrendszeri betegségek és	hasmenés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori

Szervrendszer	Előnyben részesített kifejezés	Gyakoriság (minden fokozat) az MDS esetén	Gyakoriság (minden fokozat) a β -thalassemia esetén
tünetek	hányinger	Nagyon gyakori	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	hátfájás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	ízületi fájdalom	Gyakori	Nagyon gyakori
	csontfájdalom	Gyakori	Nagyon gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	kimerültség	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	erőtlenség	Nagyon gyakori	Gyakori
	az injekció beadásának helyén fellépő reakciók [#]	Gyakori	Gyakori

* A túlérzékenység magában foglalja a szemhéjoedemát, a gyógyszer-túlérzékenységet, az arc duzzanatát, a periorbitalis oedemát, az arcoedemát, az angiooedemát, az ajakduzzanatot, a gyógyszer által okozott bőrkiütést.

~ A hypertóniás reakció magában foglalja az esszenciális hypertóniát, a hypertóniát és a hypertóniás krízist.

[#] Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók közé tartozik az injekció helyén fellépő bőrpír, az injekció helyének viszketése, az injekció helyének duzzanata és az injekció helyén fellépő kiütés.

[§] A thromboemboliás események között szerepel a mélyvénás thrombosis, a portális vénás thrombosis, az ischémias stroke és a tüdőembolia.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Csontfájdalom

Csontfájdalomról a luszpatercepttel kezelt β -thalassemias betegek 19,7%-ánál (placebo 8,3%) és a luszpatercepttel kezelt MDS-betegek 2,6%-ánál (placebo 3,9%) számoltak be. A luszpatercepttel kezelt β -thalassemias betegeknek a csontfájdalom a leggyakoribb az első 3 hónapban volt (16,6%), a 4-6. hónaphoz képest (3,7%). A legtöbb esemény (41/44 esemény) 1-2-es fokozatú volt, míg 3 esemény volt 3-as fokozatú. A 44 esemény közül egy volt súlyos, és egy esemény a kezelés abbahagyását eredményezte.

Ízületi fájdalom

Ízületi fájdalomról a luszpatercepttel kezelt β -thalassemias betegek 19,3%-ánál (placebo 11,9%) és a luszpatercepttel kezelt MDS-betegek 5,2%-ánál (placebo 11,8%) számoltak be. A luszpatercepttel kezelt β -thalassemias betegeknek az ízületi fájdalom 2 betegnél (0,9%) a kezelés abbahagyását eredményezte.

Hypertonia

A luszpatercepttel kezelt betegeknek a szisztolés és a diasztolés vérnyomás átlagos emelkedése 5 Hgmm volt a kiindulási értékhez képest, amit a placebót kapó betegek esetében nem figyeltek meg. Hypertóniáról a luszpatercepttel kezelt MDS-betegek 8,5%-ánál (placebo 9,2%), a luszpatercepttel kezelt β -thalassemias betegeknek pedig 8,1%-ánál (placebo 2,8%) számoltak be. Lásd 4.4 pont.

MDS-ben szenvedő betegek esetében 3-as fokozatú eseményeket jelentettek 5, luszpatercepttel kezelt betegnél (3,3%) és 3, placebót kapó betegnél (3,9%). Egyik beteg sem hagyta abba a kezelést hypertonia miatt.

β -thalassemiasban szenvedő betegek esetében 3-as fokozatú eseményeket jelentettek 4, luszpatercepttel (1,8%) kezelt betegnél (placebo 0,0%). Egyik beteg sem hagyta abba a kezelést hypertonia miatt. Lásd 4.4 pont.

Túlérzékenység

Túlérzékenység-típusú reakciókat (beleértve a szemhéjoedemát, a gyógyszer-túlérzékenységet, az arcduzzadást, a periorbitalis oedemát, az arcoedemát, az angiooedemát, az ajakduzzanatot, a gyógyszer által okozott bőrkiütést) a luszpatercepttel kezelt MDS-betegek 4,6%-ánál (2,6% placebo) és a β -thalassemias betegek 4,5%-nál (1,8% placebo) számoltak be. A klinikai

vizsgálatokban az összes esemény 1. vagy 2. fokozatú volt. A luszpatercepttel kezelt β -thalassemiás betegeknek a túlérzékenység 1 betegnél (0,4%) a kezelés abbahagyását eredményezte.

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciókról (beleértve az injekció beadási helyén fellépő bőrpírt, viszketést, duzzanatot és bőrkiütést) a luszpatercepttel kezelt MDS-betegek 3,9%-ánál (placebo 0,0%) és a β -thalassemiás betegek 2,2%-ánál (placebo 1,8%) számoltak be. A klinikai vizsgálatokban az összes esemény 1. fokozatú volt, és egyik sem vezetett a kezelés abbahagyásához.

Thromboemboliás események

Thromboemboliás események (beleértve a mélyvénás thrombosit, a portális vénás thrombosit, az ischemiás stroke-ot és a tüdőemboliát) a luszpatercept-kezelésben részesülő β -thalassemiás betegek 3,6%-ánál fordultak elő (placebo 0,9%). Minden eseményt olyan betegeknek jelentettek, akik lépeltávolításon estek át, és akiknél legalább egy másik kockázati tényező is fennállt. Az MDS-ben szenvedő betegeknek nem figyeltek meg különbséget a TEE-k tekintetében a luszpatercept- és a placebo-karok között. Lásd 4.4 pont

Immunogenitás

MDS-ben végzett klinikai vizsgálatok során 260 olyan luszpatercepttel kezelt MDS-betegnél, luszpatercepttel akik luszpatercept elleni antitestek jelenlétére értékelhetőek voltak, azt tapasztalták, hogy 23 (8,8%) MDS-beteg pozitívnak bizonyult a kezelés során előforduló luszpatercept elleni antitestekre, ideértve 9 (3,5%) olyan MDS-beteget is, akiknek neutralizáló antitestjeik voltak luszpatercept ellen.

A β -thalassemiában végzett klinikai vizsgálatok során az olyan 284 β -thalassemiás beteg elemzése, akiket luszpatercepttel kezeltek, és akik luszpatercept elleni antitestek jelenlétére értékelhetőek voltak, azt tapasztalták, hogy 4 (1,4%) β -thalassemiás beteg pozitívnak bizonyult a kezelés során előforduló luszpatercept elleni antitestekre, ideértve 2 (0,7%) β -thalassemiás beteget, akiknek neutralizáló antitestjeik voltak a luszpatercept ellen.

A luszpatercept szérumkoncentrációja hajlamos volt csökkenni a neutralizáló antitestek jelenlétében. Nem jelentettek súlyos szisztémás túlérzékenységi reakciókat a luszpatercept elleni antitestekkel rendelkező betegek esetében. Nem volt összefüggés a túlérzékenység-típusú reakciók vagy az injekció beadási helyén fellépő reakciók és a luszpatercept elleni antitestek jelenléte között.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A luszpatercept túlادagolásakor a Hb-értékek a kívánt szint fölé emelkedhetnek. Túlادagolás esetén a luszpatercept-kezelést addig kell késleltetni, amíg a $Hb \leq 110$ g/l nem lesz.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vérszegénység elleni szerek, egyéb vérszegénység elleni készítmények, ATC-kód: B03XA06

Hatásmechanizmus

A luszpatercept, egy eritroidérlelő szer, egy rekombináns fúziós fehérje, amely megköti a kiválasztott transzformáló növekedési faktor- β (transforming growth factor- β , TGF- β) szupercsalád ligandumokat. A specifikus endogén ligandumokhoz (például GDF-11, aktivin B) kötődve a luszpatercept gátolja az Smad2/3 jelátvitelt, és az eritroid éréséhez vezet a késői stádiumú eritroid prekursorok (normoblasztok) differenciálásával a csontvelőben. Az Smad2/3 jelátvitel rendkívül magas azokban a betegségmodellekben, amelyeket hatástalan eritropoezis jellemez, azaz az MDS és a β -thalassemia esetén, valamint az MDS-betegek csontvelőjében.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Myelodysplasiás szindrómák

A luszpatercept hatásosságát és biztonságosságát egy 3. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (MEDALIST) (ACE-536-MDS-001) értékelték olyan anaemiás felnőtt betegeknél, akiknél VVT-transzfúzióra volt szükség (≥ 2 egység/8 hét) a felülvizsgált Nemzetközi Prognosztikai Pontozási Rendszer (International Prognostic Scoring System-Revised, IPSS-R) szerint nagyon alacsony, alacsony vagy közepes kockázatú MDS miatt, akik gyűrűs sideroblastokkal rendelkeznek ($\geq 15\%$). A beválasztott betegek vagy nem reagáltak kielégítően egy előzetesen kapott erythropoiesis-stimuláló szerre (ESA), azaz nem voltak alkalmasak ESA-kezelésre (megállapítva, hogy 200 E/l feletti erythropoietin [EPO] szint mellett nem valószínű, hogy reagálnak az ESA-kezelésre), vagy nem tolerálták az ESA-kezelést. Azokat a betegeket, akiknek 5q deléció (del5q) MDS betegségük volt, kizárták a vizsgálatból.

Mindkét kar betegeit 24 hétig kezelték, majd folytatták a kezelést, ha klinikai előnyt mutattak és a betegségük nem progredált. Amikor az összes beteg legalább 48 hetes kezelést kapott vagy abbahagyta a kezelést, a vizsgálat maszkolását feloldották az elemzés érdekében.

Összesen 229 beteget randomizáltak oly módon, hogy háromhetente 1,0 mg/ttkg luszpaterceptet ($n = 153$) vagy placebót ($n = 76$) kapjanak subcutan. A luszpatercepttel, illetve placebóval kezelt betegek közül összesen 128 (83,7%), illetve 68 (89,5%) fejezte be a 24 hetes kezelést. A luszpatercepttel, illetve placebóval kezelt betegek közül összesen 78 (51%), illetve 12 (15,8%) fejezte be a 48 hetes kezelést. A dózis titrálása 1,75 mg/ttkg-ig volt megengedett. Az adagolás késleltethető vagy csökkenthető volt a Hb-szinttől függően. Valamennyi beteg alkalmas volt a legjobb támogató kezelésre (best supportive care, BSC), amely magában foglalta szükség szerint a VVT-transzfúziókat, a vas kelátképző szereit, az antibiotikumok vírusellenes és gombaellenes szerek alkalmazását, valamint a nutricionális támogatást. Az ACE-536-MDS-001 vizsgálatban az MDS-ben szenvedő betegek fontosabb kiindulási betegségjellemzőit a 4. táblázat mutatja be.

4. táblázat Kiindulási jellemzők az MDS-ben szenvedő betegekénél, akiknél az ACE-536-MDS-001-ben a myeloblast <5% volt

	Luszpatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Demográfiai adatok		
Kor^a (évek)		
Medián (min, max)	71 (40, 95)	72 (26,91)
Korosztályok, n (%)		
<64 év	29 (19,0)	16 (21,1)
65-74 év	72 (47,1)	29 (38,2)
≥75	52 (34,0)	31 (40,8)
Nem, n (%)		
Férfi	94 (61,4)	50 (65,8)
Női	59 (38,6)	26 (34,2)
Rassz, n (%)		
Fekete	1 (0,7)	0 (0,0)
Fehér	107 (69,9)	51 (67,1)
Nem gyűjtötték vagy jelentették	44 (28,8)	24 (31,6)
Egyéb	1 (0,7)	1 (1,3)
A betegség jellemzői		
Szérum EPO (E/l) kategóriák^b, n (%)		
<200	88 (57,5)	50 (65,8)
200–500	43 (28,1)	15 (19,7)
>500	21 (13,7)	11 (14,5)
Hiányzik	1 (0,7)	0
Szérum ferritin (mikrogramm/l)		
Medián (min, max)	1089,2 (64, 5968)	1122,1 (165, 5849)
IPSS-R besorolás kockázati kategória, n (%)		
Nagyon alacsony	18 (11,8)	6 (7,9)
Alacsony	109 (71,2)	57 (75,0)
Közepes	25 (16,3)	13 (17,1)
Egyéb	1 (0,7)	0
Kiindulási VVT-transzfúziós terhelés/8 hét^c, n (%)		
≥6 egység	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 és < 8 egység	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 és < 12 egység	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 egység	7 (4,6)	1 (1,3)
<6 egység	87 (56,9)	43 (56,6)
≥4 és <6 egység	41 (26,8)	23 (30,3)
<4 egység	46 (30,1)	20 (26,3)
Hemoglobin^d (g/l)		
Medián (min, max)	76 (60, 100)	76 (50, 90)
SF3B1, n (%)		
Mutált	149 (92,2)	65 (85,5)
Nem mutált	12 (7,8)	10 (13,2)
Hiányzik	0	1 (1,3)

EPO = erythropoetin; IPSS-R = átdolgozott Nemzetközi Prognosztikai Pontozási Rendszer

^a Az eredeti MDS-diagnózis óta eltelt időt az eredeti diagnózis dátuma és a tájékoztatás utáni beleegyezés dátuma között eltelt évek száma határozta meg.

^b A kiindulási EPO-t a legmagasabb EPO-értékként határozták meg a vizsgálati készítmény első adagjától számított 35 napon belül.

^c Randomizálás előtti 16 hét során gyűjtve.

^d A kiindulási hemoglobint a vizsgálati készítmény (VK) első adagjának dátumakor vagy azelőtt mért legutolsó értékként definiáltuk. A 14/3 napos szabály alkalmazását követően a kiindulási Hb-t a VK első adagjakor vagy az azelőtti 35 napon belül mért legalacsonyabb Hb-szintként definiáltuk.

A hatásossági eredményeket az alábbiakban foglaljuk össze.

5. táblázat Hatásossági eredmények az MDS-ben szenvedő betegek esetében az ACE-536-MDS-001 vizsgálatban

Végpont	Luszpatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Elsődleges végpont		
• RBC-TI ≥8 hét (1–24. hét) A válaszadók száma (válaszadási arány %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Gyakori kockázati különbség a válaszaránynál (95%-os CI)	24,56 (14,48, 34,64)	
Esélyhányados (95%-os CI) ^a	5,065 (2,278, 11,259)	
p-érték ^a	<0,0001	
Másodlagos végpontok		
• RBC-TI ≥12 hét (1–24. hét) A válaszadók száma (válaszadási arány %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Gyakori kockázati különbség a válaszaránynál (95%-os CI)	20,00 (10,92, 29,08)	
Esélyhányados (95%-os CI) ^a	5,071 (2,002, 12,844)	
p-érték ^a	0,0002	
• RBC-TI ≥12 hét (1–48. hét) A válaszadók száma (válaszadási arány %) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
• Gyakori kockázati különbség a válaszaránynál (95%-os CI)	21,37 (11,23, 31,51)	
Esélyhányados (95%-os CI) ^a	4,045 (1,827, 8,956)	
p-érték ^a	0,0003	
Transzfúziós esemény gyakorisága^c		
• 1.–24. hét Köztes transzfúziós gyakoriság (95%-os CI)	6,26 (5,56, 7,05)	9,20 (7,98, 10,60)
Relatív kockázat a placebohoz képest	0,68 (0,58, 0,80)	
• 25.–48. hét Köztes transzfúziós gyakoriság (95%-os CI)	6,27 (5,47, 7,19)	8,72 (7,40, 10,28)
Relatív kockázat a placebohoz képest	0,72 (0,60, 0,86)	
• RBC transzfúziós egységek^c		
• 1.–24. hét Kiindulási transzfúziós terhelés <6 egység/8 hét LN átlag (SE) LN átlag 95%-os CI értéke	7,2 (0,58) 6,0, 8,3	12,8 (0,82) 11,1, 14,4
LN átlag különbség (SE) (luszpatercept versus placebo) LN átlag különbség 95%-os CI értéke	-5,6 (1,01) -7,6, -3,6	
Kiindulási transzfúziós terhelés ≥6 egység/8 hét LN átlag (SE) LN átlag 95%-os CI értéke	18,9 (0,93) 17,1, 20,8	23,7 (1,32) 21,1, 26,4
LN átlag különbség (SE) (luszpatercept versus placebo) LN átlag 95%-os CI értéke	-4,8 (1,62) -8,0, -1,6	
• 25.–48. hét Kiindulási transzfúziós terhelés <6 egység/8 hét LN átlag (SE) LN átlag 95%-os CI értéke	7,5 (0,57) 6,3, 8,6	11,8 (0,82) 10,1, 13,4
LN átlag különbség (SE) (luszpatercept versus placebo) LN átlag különbség 95%-os CI értéke	-4,3 (1,00) -6,3, -2,3	
Kiindulási transzfúziós terhelés ≥6 egység/8 hét LN átlag (SE) LN átlag 95%-os CI értéke	19,6 (1,13) 17,4, 21,9	22,9 (1,60) 19,7, 26,0
LN átlag különbség (SE) (luszpatercept versus placebo) LN átlag különbség 95%-os CI értéke	-3,3 (1,96) -7,1, 0,6	

és a kiindulási szérum ferritin érték kovariánsként, átlagos kiindulási VVT transzfúziós igénnyel rétegezve (≥ 6 egység versus < 6 egység VVT/8 hét), és kiindulási IPSS-R pontszám (nagyon alacsony vagy alacsony versus közepes).

A leghosszabb RBC-TI időszak medián időtartama a luszpatercept kezelési kar válaszadói között 30,6 hét volt.

A luszpaterceptre reagálók 62,1%-ának (36/58), akik elérték az RBC-TI ≥ 8 hét értéket az 1.–24. héttől, legalább 2 RBC-TI epizódjuk volt az elemzés idején.

β -thalassemia

A luszpatercept hatásosságát és biztonságosságát egy 3. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték (BELIEVE) (ACE-536-B-THAL-001) β -thalassemiaával társult anaemiában szenvedő felnőtt betegeknek, akiknek VVT-transzfúzióra volt szükségük (6-20 VVT egység/24 hét) anélkül, hogy >35 napig transzfúzió-mentes időszak lett volna ebben az időszakban.

A luszpatercept és a placebo karon lévő betegeket egyaránt legalább 48 és legfeljebb 96 hétig kezelték. A kódfeltörés után a placebót kapó betegek áttérhettek a luszpatercept karra.

Összesen 336 felnőtt beteget randomizáltak, hogy háromhetente 1,0 mg/kg subcutan luszpaterceptet ($n = 224$) vagy placebót ($n = 112$) kapjanak. A dózis titrálása 1,25 mg/ttkg-ig volt megengedett. Az adag késleltethető vagy csökkenthető volt a Hb-szinttől függően. Valamennyi beteg alkalmas volt a BSC-re, amely magában foglalta szükség szerint a VVT-transzfúziókat, a vas kelátképző szereit, az antibiotikumok, a vírusellenes és gombaellenes szerek alkalmazását, valamint a nutricionális támogatást. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akik hemoglobin S/ β -thalassemiaában vagy alfa (α)-thalassemiaában szenvedtek, vagy akiknek súlyos szervkárosodásuk volt (májbetegség, szívbetegség, tüdőbetegség, veseelégtelenség). Szintén kizárták azokat betegeket, akiknek a közelmúltban MVT-je vagy stroke-ja volt, vagy akik nemrégiben használtak ESA-t, immunszuppresszánt vagy hidroxikarbamid-kezelést. Az ACE-536-B-THAL-001 vizsgálatban a β -thalassemiaában szenvedő betegek fontosabb kiindulási betegségjellemzőit a 7. táblázat mutatja be.

7. táblázat Az ACE-536-B-THAL-001 vizsgálatban a β -thalassemiaában szenvedő betegek kiindulási betegségjellemzői

	Luszpatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Demográfiai adatok		
Kor (év)		
Medián (min, max)	30,0 (18, 66)	30,0 (18, 59)
Korosztályok, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
$>32 - \leq 50$	78 (34,8)	44 (39,3)
>50	17 (7,6)	5 (4,5)
Nem, n (%)		
Férfi	92 (41,1)	49 (43,8)
Női	132 (58,9)	63 (56,3)
Rassz, n (%)		
Ázsiai	81 (36,2)	36 (32,1)
Fekete	1 (0,4)	0
Fehér	122 (54,5)	60 (53,6)
Nem gyűjtötték vagy jelentették	5 (2,2)	5 (4,5)
Egyéb	15 (6,7)	11 (9,8)

	Luszpatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
A betegség jellemzői		
Transzfúzió előtti Hb küszöbérték^a, 12 hetes bevezetés (g/l)		
Medián (min, max)	93 (46; 114)	92 (62; 115)
Kiindulási transzfúziós terhelés 12 hét		
Medián (min, max) (egység/12 hét) (-12. hét – 1. nap)	6,12 (3,0, 14,0)	6,27 (3,0, 12,0)
β-thalassemia génmutációs csoportosítás, n (%)		
β0/β0	68 (30,4)	35 (31,3)
Nem-β0/β0	155 (69,2)	77 (68,8)
Hiányzik ^b	1 (0,4)	0

^aA 12 hetes transzfúzió előtti küszöbértéket egy adott alany esetén az összes, az 1. ciklus 1. napját megelőző 12 hétben dokumentált, transzfúzió előtti Hb-érték mediánjaként definiáltuk.

^bA „hiányzó” kategóriába azok a betegek tartoznak, akiknél nem állt rendelkezésre eredmény a felsorolt paraméterre vonatkozóan.

A vizsgálat az elemzés céljából kódolt volt, amikor az összes beteg legalább 48 hetes kezelést kapott vagy abbahagyta a kezelést.

A hatásossági eredményeket az alábbiakban foglaljuk össze.

8. táblázat Hatásossági eredmények a β-thalassemiás betegeknél az ACE-536-B-THAL-001 vizsgálatban

Végpont	Luszpatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
≥33%-os csökkenés a kiindulási értékhez képest a VVT-transzfúziós terhelésben, legalább 2 egységnyi csökkenéssel 12 egymást követő héten, összehasonlítva a kezelés előtti 12 hetes intervallummal		
Elsődleges végpont – 13–24. hét	48 (21,4)	5 (4,5)
Az arányok különbsége (95%-os CI) ^a	17,0 (10,4, 23,6)	
p-érték ^b	<0,0001	
37–48. hét	44 (19,6)	4 (3,6)
Az arányok különbsége (95%-os CI) ^a	16,1 (9,8, 22,3)	
p-érték ^b	<0,0001	
≥50%-os csökkenés a kiindulási értékhez képest a VVT-transzfúziós terhelésben, legalább 2 egységnyi csökkenéssel 12 egymást követő héten, összehasonlítva a kezelés előtti 12 hetes intervallummal		
13–24. hét	17 (7,6)	2 (1,8)
Az arányok különbsége (95%-os CI) ^a	5,8 (1,6, 10,1)	
p-érték ^b	0,0303	
37–48. hét	23 (10,3)	1 (0,9)
Az arányok különbsége (95%-os CI) ^a	9,4 (5,0, 13,7)	
p-érték ^b	0,0017	

CI: konfidencia-intervallum (confidence interval).

^a Az arányok közötti különbség (luszpatercept + BSC – placebo + BSC) és a 95%-os CI-k becsült értéke a feltétel nélküli pontos teszt alapján.

^b A Cochran Mantel-Haenszel-teszt p-értéke a földrajzi régió szerint rétegezve.

9. táblázat Feltáró hatékonysági eredmények a β -thalassemiás betegeknél az ACE-536-B-THAL-001 vizsgálatban

Végpont	Luszpatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
$\geq 33\%$-os csökkenés a kiindulási értékhez képest a VVT-transzfúziós terhelésben, legalább 2 egységnyi csökkenéssel 12 egymást követő héten, összehasonlítva a kezelés előtti 12 hetes intervallummal		
Bármely egymást követő 12 hét*	158 (70,5)	33 (29,5)
Az arányok különbsége (95%-os CI)	41,1 (30,7, 51,4)	
Bármely egymást követő 24 hét*	92 (41,1)	3 (2,7)
Az arányok különbsége (95%-os CI) ^a	38,4 (31,3, 45,5)	
$\geq 50\%$-os csökkenés a kiindulási értékhez képest a VVT-transzfúziós terhelésben, legalább 2 egységnyi csökkenéssel 12 egymást követő héten, összehasonlítva a kezelés előtti 12 hetes intervallummal		
Bármely egymást követő 12 hét*	90 (40,2)	7 (6,3)
Az arányok különbsége (95%-os CI) ^a	33,9 (26,1, 41,8)	
Bármely egymást követő 24 hét*	37 (16,5)	1 (0,9)
Az arányok különbsége (95%-os CI) ^a	15,6 (10,5, 20,8)	
Legkisebb négyzet (LN) átlag változás a kiindulásihoz képest a transzfúziós terhelésben (VVT egység/48 hét)		
1–48.hét		
LN átlag	-4,67	+1,16
A különbség (luszpatercept-placebo) LN átlaga (95%-os CI) ^b	-5,83 (-7,01; -4,6)	
48–96.hét		
LN átlag	-5,66	+2,19
A különbség (luszpatercept-placebo) LN átlaga (95%-os CI) ^b	-7,84 (-14,44; -1,25)	

CI: konfidencia-intervallum (confidence interval).

^a Az arányok közötti különbség (luszpatercept + BSC – placebo + BSC) és a 95%-os CI-k becsült értéke a feltétel nélküli pontos teszt alapján.

^b A becslések az ANCOVA-modellen alapulnak, földrajzi régiókkal és kiindulási transzfúziós terheléssel, mint kovariánsokkal

A luszpatercept karon az átlagos szérum ferritinszintek csökkenését figyelték meg a kiindulási értékhez képest, összehasonlítva a placebo növekedésével a 48. héten (-233,51 $\mu\text{g/l}$ illetve +114,28 $\mu\text{g/l}$), aminek eredményeként a kezelési különbség legkisebb négyzetátlaga -347,8 $\mu\text{g/l}$ volt (95%-os CI: -516,95, -178,65).

A luszpaterceptre reagálók 80,4%-a (127/158), akiknél bármelyik egymást követő 12 hetes intervallumban legalább 33%-os csökkenést értek el a transzfúziós terhelésben, legalább 2 válaszeseményt értek el az elemzés idején.

Gyermekek és serdülők

Myelodysplasiás szindrómák

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Reblozyl vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a myelodysplasiás szindrómák esetében. (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

β -thalassemia

Az Európai Gyógyszerügynökség halasztást engedélyezett a gyermekek körében, 6 évesnél idősebb korosztálynál β -thalassemiában Reblozylal végzett vizsgálatok eredményeinek

benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egészséges önkénteseknél és betegeknél a luszpatercept subcutan beadást követően lassan felszívódik, a C_{max} értéket a szérumban gyakran körülbelül 7 nappal az adagolás után figyelték meg az összes dózisszint esetében. A populációs farmakokinetikai (PK) elemzés azt feltételezi, hogy a luszpatercept véráramba történő felszívódása a vizsgált dózisok tartományában lineáris, és a felszívódást a subcutan injekció helye (felkar, comb vagy has) nem befolyásolja szignifikánsan. Az AUC egyének közötti variabilitása az MDS-ben szenvedő betegek körében körülbelül 38%, a β -thalassemiás betegek körében pedig 36% volt.

Eloszlás

Az ajánlott adagok mellett az átlagos látszólagos megoszlási térfogat 9,68 l volt az MDS-betegek és 7,08 l a β -thalassemiás betegek esetében. A kis megoszlási térfogat azt jelzi, hogy a luszpatercept jelenléte elsősorban az extracelluláris folyadékokra korlátozódik, nagy molekulatömegével összhangban.

Biotranszformáció

A luszpatercept várhatóan aminosavakká katabolizálódik az általános fehérjebomlási folyamat során.

Elimináció

A luszpatercept várhatóan nem választódik ki a vizeletbe, mivel nagy molekulatömege meghaladja a glomeruláris filtráció méretkizárási küszöbértékét. Az ajánlott adagok mellett az átlagos látszólagos teljes clearance 0,516 l/nap volt az MDS-betegek esetén és 0,437 l/nap β -thalassemia esetén. Az átlagos felezési idő a szérumban körülbelül 13 nap volt az MDS-betegek és 11 nap a β -thalassemiás betegek esetében.

Linearitás/nem-linearitás

A luszpatercept C_{max} és AUC növekedése a szérumban megközelítőleg arányos a dózis 0,125-ről 1,75 mg/ttkg-ra történő növelésével. A luszpatercept clearance-e független volt a dózistól és az időtől.

Ha háromhetente adják be, a luszpatercept szérumkoncentrációja 3 adag után eléri az egyensúlyi állapotot, körülbelül 1,5-es akkumulációs aránnyal.

Hemoglobinválasz

Azoknál a betegeknél, akik a vizsgálat előtt 8 héten belül kevesebb mint 4 egység VVT-transzfúziót kaptak, a Hb emelkedett a kezelés megkezdésétől számított 7 napon belül, és a növekedés korrelált a luszpatercept C_{max} értékének eléréséhez szükséges idővel. A legnagyobb átlagos Hb-növekedést az első adag után figyelték meg, majd további kisebb növekedéseket a következő adagok után. A Hb-szintek az utolsó adagtól (0,6-1,75 mg/ttkg) számítva körülbelül 6-8 hét múlva visszatértek a kiindulási értékhez. A luszpatercept szérumexpozíciójának növekedése (AUC) az MDS- vagy β -thalassemiás betegekben nagyobb Hb-növekedéssel társult.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A luszpatercept populációs PK-elemzése 18 és 95 év közötti életkorú betegeken történt, az MDS-betegek átlagéletkora 72 év, a β -thalassemiás betegeké pedig 32 év volt. Nem találtak klinikailag szignifikáns különbséget az AUC-ben vagy a clearance-ben a korcsoportok között (<65, 65-74 és ≥ 75 év az MDS-betegek esetében; 18-23, 24-31, 32-41 és 42-66 év a β -thalassemiás betegek esetében).

Májkárosodás

A luszpatercept populációs PK-elemzése normál májfunkciójú (BIL, ALAT és ASAT $\leq$ ULN; N = 207), enyhe májkárosodásban szenvedő (BIL $>1-1,5 \times$ ULN, és ALAT vagy ASAT $>$ ULN; N = 160), közepes mértékű májkárosodásban szenvedő (BIL $>1,5-3 \times$ ULN, bármilyen ALAT vagy ASAT; N = 138) vagy súlyos májkárosodásban szenvedő (BIL $>3 \times$ ULN, bármilyen ALAT vagy ASAT; N = 40) betegeknel történt a National Cancer Institute májműködési zavarra vonatkozó kritériumai szerint. A májfunkciós kategóriák, az emelkedett májenzimek (ALAT vagy ASAT, legfeljebb 3-szoros ULN) és az emelkedett összes BIL (4–246 μ mol/l) luszpatercept clearance-re gyakorolt hatásai nem figyelhetők meg. Az átlagos egyensúlyi állapot $C_{\max}$ és AUC értékében klinikailag szignifikáns különbséget nem találtak a májfunkciós csoportok között. A PK adatok nem elegendőek azoknál a betegeknel, akiknek májenzimek (ALAT vagy ASAT) $\geq 3 \times$ ULN.

Vesekárosodás

A luszpatercept populációs PK-elemzése normál vesefunkciójú (eGFR ≥ 90 ml/perc/1,73 m²; N = 315), enyhe vesekárosodásban szenvedő (eGFR 60-89 ml/perc/1,73 m²; N = 171) vagy közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő (eGFR 30-59 ml/perc/1,73 m²; N = 59) betegeknel történt. Az átlagos egyensúlyi állapot $C_{\max}$ és AUC értékében klinikailag szignifikáns különbséget nem találtak a vesefunkciós csoportok között. A PK adatok nem állnak rendelkezésre súlyos vesekárosodásban (eGFR <30 ml/perc/1,73 m²) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetén.

Egyéb belső tényezők

A következő populációs jellemzőknek nincs klinikailag szignifikáns hatása a luszpatercept AUC-jére vagy clearance-ére: nem és rassz (ázsiai illetve fehér).

A következő kiindulási betegségjellemzőknek nem volt klinikailag szignifikáns hatása a luszpatercept clearance-ére: szérum eritropoetinszint, VVT-transzfúziós terhelés, MDS gyűrűs szideroblasztok, β -thalassemia genotípus ($\beta 0/\beta 0$ illetve nem- $\beta 0/\beta 0$) és lépeltávolítás.

A luszpatercept megoszlási térfogata és clearance-e növekedett a testtömeg növekedésével, ami alátámasztja a testtömeg-alapú adagolási rendet.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyszeri és ismételt dóziszú toxicitás

A luszpatercept ismételt adagolását követően patkányokban többek között az alábbi toxicitásokat észlelték: membranoproliferatív glomerulonephritis; a mellékvesék congestiója, nekrózisa és/vagy mineralizációja; hepatocelluláris vakuolizáció és nekrózis; a mirigyes gyomor mineralizációja; és csökkent szív- és tüdőtömeg, kapcsolódó szövettani leletek nélkül. Patkányokkal és nyulakkal végzett több vizsgálatban feljegyezték a duzzadt hátsó lábak/lábfejek klinikai megfigyelését (ideértve a fiatalok és reprodukció toxicitási vizsgálatokat is). Egy fiatal patkányban ez kórszövettanilag korrelált az új csontképződéssel, fibrózissal és gyulladással. A membranoproliferatív glomerulonephritist majmokban is megfigyelték. További toxikus hatások a majmokban: vasculáris degeneráció és gyulladással besűrűsödés achoroid plexusban.

A 6 hónapos toxicitási vizsgálatban, a leghosszabb ideig tartó, majmokkal végzett vizsgálatban a megfigyelhető káros hatást nem okozó szint (no observed adverse effect level, NOAEL) 0,3 mg/ttkg volt (a klinikai expozíció 0,3-szorosa a háromhetente alkalmazott 1,75 mg/ttkg esetén). Patkányokban nem határoztak meg NOAEL-értéket, és a megfigyelhető káros hatást okozó legalacsonyabb szint (lowest-observed-adverse-effect-level, LOAEL) a patkányokon végzett 3 hónapos vizsgálatban 1 mg/ttkg volt (a klinikai expozíció 0,9-szerese a háromhetente alkalmazott 1,75 mg/ttkg esetén).

Karcinogenitás és mutagenitás

A luszpatercepttel sem karcinogenitási, sem mutagenitási vizsgálatot nem végeztek. 44 patkányból 3-nál hematológiai malignitást figyeltek meg a definitív juvenilis toxicitási vizsgálatban a legmagasabb dózisz csoportban (10 mg/ttkg) vizsgálva. Ezeknek a daganatoknak

az előfordulása fiatal állatokban szokatlan, és a luszpatercept terápiával való kapcsolatuk nem zárható ki. 10_mg/ttkg dózis mellett, amelynél daganatokat figyeltek meg, az expozíció körülbelül négyszerese a háromhetente alkalmazott 1,75_mg/ttkg-os terápiás adag mellett becsült expozíciónak.

A luszpatercepttel végzett más, nem klinikai biztonságossági vizsgálatokban, ideértve a majmokkal végzett 6 hónapos vizsgálatot is, egyetlen állatfajnál sem figyeltek meg luszpaterceptnek tulajdonítható egyéb proliferatív vagy preneoplasztikus elváltozást.

Termékenység

Patkányokon végzett termékenységi vizsgálatban a luszpatercept nőstényeknek történő beadásakor a jelenleg ajánlott legmagasabb humán dózisonál nagyobb dózisok esetében csökkent a corpora lutea, a beágyazódások és az életképes embriók átlagos száma. Ilyen hatást nem figyeltek meg, ha az állatok expozíciója a terápiás expozíció 1,5-szerese volt. A nőstény patkányok termékenységére gyakorolt hatás 14 hetes regenerálódási időszak után reverzibilisnek bizonyult.

A luszpatercept hím patkányoknak a jelenleg ajánlott humán dózisonál magasabb dózisban adva nem volt káros hatással a hím szaporodási szervekre, illetve párzási és életképes embriók nemzési képességeire. A hím patkányokban vizsgált legnagyobb adag a terápiás expozíció körülbelül 7-szerese volt.

Embryo-foetalis fejlődés (embryo-foetal development, EFD)

Embryo-fötális fejlődési toxikológiai vizsgálatokat (tartománykereső és definitív vizsgálatok) vemhes patkányokon és nyulakon végeztek. A definitív vizsgálatokban hetente legfeljebb 30_mg/ttkg vagy 40_mg/ttkg dózisokat adtak be kétszer az organogenezis időszakában. A luszpatercept szelektív, fejlődésre toxikus anyag (az anyaállatot nem befolyásolta; a magzatot igen) volt patkányban, valamint anyai és magzati fejlődésre toxikus anyag (az anyaállatot és magzatot befolyásolta) a nyúlban. Az embryo-foetalis hatásokat mindkét fajnál megfigyelték, köztük az élő magzatok számának és a magzati testsúlynak a csökkenését, az reszorpciók, a beágyazódás utáni veszteség és a csontozat változásait, valamint nyúlmagzatokban a bordák és csigolyák rendellenességeit. Mindkét fajnál megfigyelték a luszpatercept hatásait az EFD-vizsgálatokban a legalacsonyabb tesztelt dózis mellett (5_mg/ttkg), amely a patkányoknál a becsült terápiás expozíció körülbelül 2,7-szeresének, míg nyulakon körülbelül az 5,5-szörösének felel meg.

Pre- és postnatális fejlődés

Pre- és postnatális fejlődési vizsgálatban 3, 10 vagy 30_mg/ttkg dózisszintet alkalmazva 2 hetente egyszer a 6. gesztációs naptól (gestational day, GD) kezdődően a 20. posznatális napig (post-natal day, PND), a nemkívánatos eredmények az alábbiak voltak minden dózisonál: alacsonyabb F₁ utód testtömeg születéskor mindkét nemben, a szoptatás alatt és az elválasztás után (PND 28); alacsonyabb testtömeg a korai párosodás előtti időszakban (1. és 2. hét) az F₁ nőstényekben (csak 30_mg/ttkg-os adag esetén nemkívánatos mértékű) és alacsonyabb testtömeg az F₁ hímekben a párosodás előtti, alatti és utáni időszakokban; és a vese szövettani eltérései F₁ utódokban. Ezenkívül a nem kóros eredmények között szerepel a késleltetett hím nemi érés 10 és 30_mg/ttkg dózisok mellett. A növekedés késleltetése és a kóros vese eltérések az F₁ generációban kizárták a NOAEL meghatározását az F₁ általános és fejlődési toxicitásra vonatkozóan. Azonban egyik nemben sem, egyik dózisszinten sem volt kimutatható hatás a viselkedési mutatókra, a termékenységre vagy a reprodukív paraméterekre, ezért a 30_mg/ttkg-os dózist tekintették a viselkedés értékelésére, a termékenységre és a reprodukív funkcióra vonatkozó NOAEL-nek az F₁ állatok esetében. A luszpatercept átjut a vemhes patkányok és nyulak placentáján és kiválasztódik a szoptató patkányok tejébe.

Fiatalkori toxicitás

Egy fiatal patkányokon végzett vizsgálatban a luszpaterceptet a 7. PND-től a 91. PND-ig adták 0, 1, 3 vagy 10_mg/ttkg-os adagban. A felnőtt patkányok ismételt dózisú toxicitási vizsgálata során tett megállapítások közül sok megismétlődött a fiatal patkányok esetében. Ezen megállapítások közé tartozott a vese glomerulonephritise, a mellékveséken észlelt haemorrhagia/congestio,

nekrózis és mineralizáció, a gyomor mucosa mineralizációja, az alacsonyabb szívtömeg és a duzzadt hátsó lábak/lábfejek. A fiatal patkányokra jellemző, luszpatercepttel összefüggő elváltozások közé tartozott a vese belső medulla tubuláris atrofíája/hypoplasiája, hímekben a nemi érés átlagos életkorának kitolódása, a reprodukív teljesítményre gyakorolt hatások (alacsonyabb párzási mutatók) és a csontok ásványianyag-sűrűségének nem káros csökkenése a hím és nőstény patkányok esetében egyaránt. Habár a tubuláris atrophia/hypoplasia visszafordíthatóságát nem vizsgálták, ezeket a hatásokat is irreverzibilisnek tekintik. A vesét és a reprodukív rendszert érintő káros hatásokat megfigyelték a klinikai szempontból releváns expozíciós szinteken, és a legalacsonyabb vizsgált dózison is látható volt, így NOAEL értéket nem állapítottak meg. A reprodukív teljesítményre gyakorolt hatást több mint három hónapos regenerálódási időszak után megfigyelve maradandónak tűnt. Ezenkívül a legmagasabb dózisu csoportban (10 mg/ttkg) 44 patkányból 3-ban hematológiai malignitásokat figyeltek meg. Ezek az eredmények mind lehetséges kockázatot jelentenek gyermekeknél és serdülőknél.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Citromsav-monohidrát (E330)
Nátrium-citrát (E331)
Poliszorbát 80
Szacharóz
Sósav (a pH beállításához)
Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg
3 év.

Feloldás után

A feloldott gyógyszerkészítmény az eredeti dobozban tárolva kémiai és fizikai stabilitását szobahőmérsékleten ($\leq 25^\circ\text{C}$) legfeljebb 8 órán át, illetve $2-8^\circ\text{C}$ -on legfeljebb 24 órán át bizonyítottan megőrzi.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, az elkészítés utáni tárolási időtartamokért és körülményekért a felhasználó a felelős, és nem lehet hosszabb, mint 24 óra $2-8^\circ\text{C}$ -on tárolva.

A feloldott oldatot tilos lefagyasztani.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Reblozyl 25 mg por oldatos injekcióhoz

3 ml I. típusú üveg injekciós üveg hidrofób belső bevonattal, brómbutil gumidugóval, és lepattintható sárga polipropilén fedővel ellátott alumínium zárólemezzel lezárva.

Reblozyl 75 mg por oldatos injekcióhoz

3 ml I. típusú üveg injekciós üveg hidrofób belső bevonattal, brómbutil gumidugóval, és lepattintható narancssárga polipropilén fedővel ellátott alumínium zárólemezzel lezárva.

Csomagonként 1 injekciós üveg

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A beadás előtt a Reblozylt óvatosan fel kell oldani. Kerülni kell az erőteljes rázást.

A termék feloldása

A Reblozyl liofilizált por formájában kerül forgalomba a felhasználás előtti feloldáshoz. A Reblozyl feloldásakor kizárólag injekcióhoz való vizet szabad használni.

A kívánt adaghoz megfelelő számú Reblozyl injekciós üveg tartalmát kell feloldani. A pontos adagolás érdekében a feloldáshoz megfelelő beosztású fecskendőt kell használni.

A feloldáshoz a következő lépéseket kell követni:

1. Távolítsa el a színes fedőt az injekciós üvegről, és törölje le a tetejét alkoholos törlővel.
2. Reblozyl 25 mg por oldatos injekcióhoz
Adagoljon 0,68 ml injekcióhoz való vizet az injekciós üvegbe egy megfelelő beosztású fecskendővel, az injekciós tűvel a folyadékot a liofilizált porra irányítva. Hagyja állni egy percre. Egy 25 mg-os egyadagos injekciós üvegből legalább 0,5 ml 50 mg/ml töménységű luszpatercept oldatot lehet kinyerni.
Reblozyl 75 mg por oldatos injekcióhoz
Adagoljon 1,6 ml injekcióhoz való vizet az injekciós üvegbe egy megfelelő beosztású fecskendővel, az injekciós tűvel a folyadékot a liofilizált porra irányítva. Hagyja állni egy percre. Egy 75 mg-os egyadagos injekciós üvegből legalább 1,5 ml 50 mg/ml töménységű luszpatercept oldatot lehet kinyerni.
3. Dobja ki az elkészítéshez használt tűt és fecskendőt. Ne használja őket a subcutan injekciózáshoz.
4. Óvatosan forgassa vízszintesen az injekciós üveget körkörös mozgással 30 másodpercig. Hagyja abba a forgatást, és engedje, hogy az injekciós üveg függőleges helyzetben legyen 30 másodpercig.
5. Vizsgálja meg az injekciós üveget, hogy az oldatban nincs-e fel nem oldott por. Ha fel nem oldott por észlelhető, ismételje meg a 4. lépést, amíg a por teljesen fel nem oldódik.
6. Fordítsa meg az injekciós üveget, és óvatosan forgassa vízszintesen felfordított helyzetben 30 másodpercig. Állítsa vissza az eredeti függőleges helyzetbe az injekciós üveget, és engedje 30 másodpercig ülepedni.
7. Ismételje meg a 6. lépést még hétszer, hogy biztosítsa az anyag teljes feloldódását az injekciós üveg oldaláról.
8. A beadás előtt vizuálisan ellenőrizze az elkészült oldatot. Megfelelően elkészítve a Reblozyl-oldat szintelen vagy enyhén sárga, tiszta vagy enyhén opálos oldat, amely nem tartalmaz látható idegen részecskéket. Ne használja fel, ha fel nem oldódott terméket vagy idegen részecskéket észlel.
9. Ha az elkészített oldatot nem azonnal használják fel, akkor a tárolási körülményeket lásd a 6.3 pontban.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. június 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS
A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS
ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A
GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

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

Biogen MA Inc.
5000 Davis Dr
Research Triangle Park, NC
27709
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Frissített kockázatkezelési tervet a CHMP által megállapított határidőre kell benyújtani.

• **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Reblozyl forgalomba hozatalát megelőzően az összes tagállamban a forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) meg kell állapodnia az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási program tartalmáról és formájáról, beleértve a kommunikációs csatornákat, terjesztési módokat, valamint a program bármely egyéb aspektusát.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az összes tagállamban, ahol forgalmazzák a Reblozylt, minden egészségügyi szakember, aki Reblozylt szeretne felírni, rendelkezik az egészségügyi szakemberek számára szóló információs csomaggal, amely az alábbiakat tartalmazza:

1. Információ arról, hogy hol található a legújabb alkalmazási előírás (SmPC);
2. Ellenőrzőlista egészségügyi szakemberek számára;
3. Betegkártya (csak fogamzóképes nők esetében).

Ellenőrzőlista egészségügyi szakemberek számára

Az egészségügyi szakemberek számára készült ellenőrzőlistát a kezelés megkezdése előtt, a készítmény minden egyes alkalmazásakor, valamint az utánkövetés során rendszeresen kell alkalmazni. Az egészségügyi szakemberek számára szóló ellenőrzőlistának az alábbi kulcsfontosságú üzeneteket kellene tartalmaznia:

- Információ olyan állatokon végzett vizsgálatokról, amelyek bemutatják a luszpatercept reprodukciós és embryo-foetalis toxicitását, ezért a luszpatercept ellenjavallt a terhesség során.
- Emlékeztető, hogy a luszpatercept ellenjavallt a terhesség során és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem használnak hatékony fogamzásgátló módszert.
- Tanácsadás biztosítása a luszpatercept lehetséges teratogén kockázatával és a kockázat csökkentéséhez szükséges tevékenységekkel kapcsolatban a kezelés megkezdése előtt, valamint rendszeresen a kezelés megkezdése után.
- Terhességi teszt elvégzése a kezelés megkezdése előtt, amely negatív eredményét a gyógyszert felíró személynek ellenőriznie kell. Ezt megfelelő időközönként meg kell ismételni.
- A betegeknek a luszpatercept-kezelés alatt nagyon hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.
- A kezelés alatt a nők nem eshetnek teherbe. Ha egy nő teherbe esik vagy szeretne teherbe esni, akkor a luszpatercept alkalmazását abba kell hagyni. A fogamzóképes nőknek a luszpatercept-kezelés alatt és a luszpatercept-kezelés befejezése után legalább 3 hónapig nagyon hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.
- Tanácsadás biztosítása terhesség esetén és bármely terhesség kimenetelének értékelése.
- Amennyiben egy nő teherbe esik a luszpatercept-kezelés alatt vagy a luszpatercept-kezelés befejezését követő 3 hónapban, emlékeztetni kell a beteget, hogy a terhességet az észlelt nemkívánatos kimenetelektől függetlenül jelenteni kell az egészségügyi szakember, az illetékes nemzeti hatóság és/vagy a Celgene számára, a helyi e-mail-címre vagy az anyagban található URL felkeresésével.

Betegkártya (csak fogamzóképes nők esetében)

A betegkártyát az egészségügyi szakember adja át a fogamzóképes nőknek a kezelés megkezdésekor. A készítmény minden további alkalmazása előtt az egészségügyi szakember megkéri a fogamzóképes nőt, hogy igazolják, rendelkeznek-e a betegkártyával, illetve szükség

esetén további kártyákkal látja el őket. A betegkártyának az alábbi kulcsfontosságú üzeneteket kellene tartalmaznia:

- Fogamzóképes nők esetében negatív terhességi teszt szükséges a luszpatercept-kezelés megkezdése előtt.
- Fogamzóképes nők esetében legalább egy nagyon hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása szükséges a luszpatercept-kezelés alatt és a kezelés befejezését követő legalább 3 hónapban.
- Bármely feltételezett vagy igazolt terhességet, amely a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 3 hónap folyamán jön létre, jelenteni kell a kezelőorvosnak.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Reblozyl 25 mg por oldatos injekcióhoz
luszpatercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25_mg luszpaterceptet tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 50_mg
luszpaterceptet tartalmaz ml-enként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: citromsav-monohidrát (E330), nátrium-citrát (E331), poliszorbát 80, szacharóz,
sósav, nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz.

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1452/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

REBLOZYL 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Reblozyl 25_mg por injekcióhoz
luszpatercept
SC

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE
VONATKOZTATVA**

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Reblozyl 75 mg por oldatos injekcióhoz
luszpatercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75_mg luszpaterceptet tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 50_mg luszpaterceptet tartalmaz ml-enként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: citromsav-monohidrát (E330), nátrium-citrát (E331), poliszorbát 80, szacharóz, sósav, nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz.

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1452/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

REBLOZYL 75_mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Reblozyl 75_mg por injekcióhoz
luszpaterceptSC

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE
VONATKOZTATVA**

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Reblozyl 25 mg por oldatos injekcióhoz

Reblozyl 75 mg por oldatos injekcióhoz

luszpatercept

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Reblozyl és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Reblozyl alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Reblozylt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Reblozylt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Reblozyl és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Reblozyl a luszpatercept nevű hatóanyagot tartalmazza. Az alábbiakra használatos:

Mielodiszpláziás szindrómák

A mielodiszpláziás szindróma (MDS) több különféle vér- és csontvelő elváltozások összefoglaló neve.

- A vörösvértestek rendellenessé válnak, és nem fejlődnek ki megfelelően.
- A betegek számos jelet és tünetet tapasztalnak, beleértve az alacsony vörösvértestszámot (anémia), és vörösvértest-transzfúzióra szorulhatnak.

A Reblozylt olyan MDS okozta anémiában szenvedő felnőtteknél alkalmazzák, akiknek vörösvértest-transzfúzióra van szükségük. Olyan felnőtteknél alkalmazzák, akik már részesültek eritropoetin-kezelésben vagy arra nem alkalmasak.

Béta-talasszémia (β-thalassemia)

A béta-talasszémia olyan vérbetegség, amely a génekkel öröklődik.

- Befolyásolja a hemoglobin termelését.
- A betegek számos jelet és tünetet tapasztalnak, beleértve az alacsony vörösvértestszámot (anémia), és vörösvértest-transzfúzióra szorulhatnak.

A Reblozylt olyan béta-talasszémiában szenvedő felnőtteknél alkalmazzák, akiknek vörösvértest-transzfúzióra van szükségük.

Hogyan fejti ki hatását a Reblozyl?

A Reblozyl javítja a szervezet vörösvértest-képző képességét. A vörösvértestek hemoglobint tartalmaznak, amely egy olyan fehérje, amely az egész testben szállítja az oxigént. Ahogy a szervezete egyre több vörösvértestet termel, a hemoglobinszintje emelkedik.

A Reblozyl alkalmazása csökkenti a vörösvértest-transzfúziók szükségességét.

- A rendszeres vérátömlesztés rendkívül magas vasszintet eredményezhet a vérben és a test különböző szerveiben. Ez idővel káros lehet.

2. Tudnivalók a Reblozyl alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Reblozylt:

- ha allergiás a luszpatereceptre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha terhes (lásd a Terhességgel kapcsolatos részt)

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha:

- Ön béta-talasszémiában szenvedő beteg, és eltávolították a lépét. Lehet, hogy nagyobb Önnél a vérrögzépződés kockázata. Orvosa megbeszéli Önnel az egyéb lehetséges kockázati tényezőket, amelyek növelhetik ennek kockázatát– ezek lehetnek:
 - hormonpótló kezelés vagy
 - egy korábbi vérrögOrvosa megelőző intézkedéseket vagy gyógyszereket alkalmazhat a vérrögzépződés esélyének csökkentésére.
- korábban magas vérnyomása volt vagy van jelenleg– mivel a Reblozyl növelheti a vérnyomást. A Reblozyl-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt ellenőrizni fogják az Ön vérnyomását.

Rutinvizsgálatok

A gyógyszer minden adagja előtt vérvizsgálatot fognak végezni Önnél. Erre azért van szükség, mert orvosának meg kell győződnie arról, hogy a hemoglobinszintje megfelelő-e a kezeléshez.

Veseproblémák esetén orvosa további vizsgálatokat végezhet.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszer alkalmazása nem javasolt 18 éves kor alatt, gyermekek és serdülők esetében.

Egyéb gyógyszerek és a Reblozyl

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség

- Ne használja ezt a gyógyszert terhesség alatt és legalább a teherbeesést megelőző 3 hónapban. A Reblozyl károsíthatja a születendő gyermekét.
- A kezelés megkezdése előtt orvosa terhességi tesztet fog végezni Önnél.
- Ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Szoptatás

- Ne szoptasson, ha ezt a gyógyszert használja, és az utolsó adag alkalmazása után 3 hónapig. Nem ismert, hogy átjut-e az anyatejbe.

Fogamzásgátlás

- A Reblozyl-kezelés alatt és az utolsó adag alkalmazása után még legalább 3 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia.

Beszéljen orvosával azokról a fogamzásgátló módszerekről, amelyek az Ön számára a gyógyszer használata közben megfelelőek lehetnek.

Termékenység

Ha Ön nő, ez a gyógyszer termékenységi problémákat okozhat. Befolyásolhatja az Ön teherbeesési képességét. Mielőtt elkezdené alkalmazni, beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Reblozyl alkalmazása során kimerültséget, szédülést vagy ájulást tapasztalhat. Amennyiben ez előfordul, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen gépeket, és azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával.

A Reblozyl nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1_{mmol} (23_{mg}) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Reblozylt?

Mielőtt ezt a gyógyszert előírta, orvosa vérvizsgálatokat végeztetett Önnél és úgy döntött, hogy Önnek szüksége van a Reblozylra.

A Reblozylt egy bőr alá adott (szubkután) injekcióban fogja kapni.

Mennyi gyógyszert fog kapni Ön?

Az adagot az Ön kilogrammban kifejezett testtömege határozza meg. –. Az injekciókat az orvos, nővér vagy más egészségügyi szakember fogja beadni.

- A készítmény ajánlott kezdő adagja 1,0_{mg} testtömeg-kilogrammonként.
- Ezt az adagot háromhetente egyszer kell beadni.
- Orvosa ellenőrzi az Ön javulását, és szükség szerint megváltoztathatja az adagot.

A Reblozylt alkalmazása alatt orvosa ellenőrizni fogja az Ön vérnyomását.

Mielodiszplázias szindrómák

A maximális egyszeri adag 1,75_{mg} testtömeg-kilogrammonként.

Béta-talasszémi

A maximális egyszeri adag 1,25_{mg} testtömeg-kilogrammonként.

Ha kihagy egy adagot

Ha Ön kihagy egy Reblozyl-injekciót vagy ha az orvosi vizsgálatra később kerül sor, a lehető leghamarabb meg kell kapnia a Reblozyl-injekciót. Ezután az adagolást az előírás szerint folytatják, úgy, hogy az adagok beadása között legalább 3 hét teljen el.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

haladéktalanul közölje kezelőorvosával, ha az alábbiakat észleli:

- járási nehézség vagy beszédprobléma, szédülés, az egyensúly és a koordináció elvesztése, zsibbadás vagy az arc, a láb vagy a kar bénulása (gyakran a test egyik oldalán), homályos látás. Ezek mind a sztrók (szélütés) tünetei lehetnek.
- vérrögök kialakulása

- a szem, az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok körüli terület duzzanata
- allergiás reakciók
- bőrkiütések

Egyéb mellékhatások, amelyek előfordulhatnak:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 emberből több mint 1-et érinthetnek):

- alsó légúti fertőzés
- légzési nehézség vagy légszomj
- húgyúti fertőzés
- szédülés, fejfájás
- hasmenés, émelygés (hányinger)
- hátfájás, ízületi vagy csontfájdalom
- kimerültség vagy gyengeség

Gyakori mellékhatások (10 emberből legfeljebb 1-et érinthetnek):

- influenza tünetek
- ájulás, forgó szédülés
- magas vérnyomás, amely tünetmentes vagy fejfájással jár
- az injekció beadási helyén bőrpír, égő érzés és fájdalom (az injekció beadásának helyén fellépő reakciók)
- magas húgysavszint a vérben (laboratóriumi tesztekkel kimutatható)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Reblozylt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Bontatlan injekciós üvegek: Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

Az első felbontás és feloldás után a Reblozylt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor az eredeti dobozban tartva a feloldott gyógyszer legfeljebb 8 órán át szobahőmérsékleten (≤ 25 °C) vagy legfeljebb 24 órán keresztül 2 °C–8 °C-on tárolható.

Az elkészített oldatot tilos lefagyasztani.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Reblozyl?

- A készítmény hatóanyaga a luszpatercept. 25_mg vagy 75_mg luszpaterceptet tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 50_mg luszpaterceptet tartalmaz ml-enként.
- Egyéb segédanyagok: citromsav-monohidrát (E330), nátrium-citrát (E331), poliszorbát 80, szukróz, sósav (a pH beállításához) és nátrium-hidroxid (a pH beállításához).

Milyen a Reblozyl külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Reblozyl fehér vagy törtfehér por oldatos injekcióhoz. A Reblozyl injekciós üvegben kerül forgalomba, és 25_mg vagy 75_mg luszpaterceptet tartalmaz.

Minden doboz 1 injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási számát egyértelműen kell feltüntetni.

Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag az Alkalmazási előírás 6. pontjában felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

A készítmény tárolása

Bontatlan injekciós üveg

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

Feloldott oldat

A feloldott gyógyszerkészítmény az eredeti dobozban tárolva kémiai és fizikai stabilitása szobahőmérsékleten ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) legfeljebb 8 órán át, illetve $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on legfeljebb 24 órán át bizonyítottan megőrzi.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, az elkészítés utáni tárolási időtartamokért és körülményekért a felhasználó felelős, és nem lehet hosszabb, mint 24 óra $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tárolva.

A feloldott oldatot tilos lefagyasztani.

Dózis kiszámítása

A teljes adagot a beteg testtömege (kg) alapján, az alábbiak szerint lehet kiszámítani:

Teljes dózis (mg) = dózis (mg) x beteg testtömege (kg), háromhetente beadva.

Feloldási utasítás

A Reblozyl liofilizált por formájában kerül forgalomba, amelyet injekcióhoz való vízzel kell feloldani. A pontos adagolás érdekében a feloldáshoz megfelelő beosztású fecskendőt kell használni. Lásd az 1. táblázatot.

1. táblázat Reblozyl feloldási táblázat

Hatáserősség	A feloldáshoz szükséges injekcióhoz való víz mennyisége	Feloldás utáni koncentráció (névleges érték)
25_mg-os injekciós üveg	0,68_ml	50 mg/ml (0,5_ml)
75_mg-os injekciós üveg	1,6 ml	50 mg/ml (1,5_ml)

1. Távolítsa el a színes kupakot az injekciós üvegről, és törölje le a tetejét alkoholos törlővel.
2. Adagoljon injekcióhoz való vizet az injekciós üvegbe egy megfelelő beosztású fecskendővel, az injekciós tűvel a folyadékot a liofilizált porra irányítva. Hagyja állni egy percre.
3. Dobja ki az elkészítéshez használt tűt és fecskendőt. Ne használja őket a subcutan injekciózáshoz.
4. Óvatosan forgassa vízszintesen az injekciós üveget körkörös mozgással 30 másodpercig. Hagyja abba a forgatást, és engedje, hogy az injekciós üveg függőleges helyzetben legyen 30 másodpercig.
5. Vizsgálja meg az injekciós üveget, hogy az oldatban nincs-e fel nem oldott por. Ha fel nem oldott por észlelhető, ismétlje meg a 4. lépést, amíg a por teljesen fel nem oldódik.
6. Fordítsa át az injekciós üveget, és óvatosan forgassa vízszintesen felfordított helyzetben 30 másodpercig. Állítsa vissza az injekciós üveget az eredeti függőleges helyzetbe, és hagyja 30 másodpercig ülepedni.
7. Ismétlje meg az 6. lépést még hétszer, hogy biztosítsa az anyag teljes feloldódását az injekciós üveg oldaláról.
8. A beadás előtt vizuálisan ellenőrizze a feloldott oldatot. Megfelelően összekeverve a Reblozyl-oldat színtelen vagy enyhén sárga, tiszta vagy enyhén opálos oldat, amely nem tartalmaz látható idegen részecskéket. Ne használja fel, ha fel nem oldott terméket vagy idegen részecskéket észlel.
9. Ha az elkészített oldatot nem azonnal használják fel, akkor lásd a fenti pontot: *A készítmény tárolása.*

Az alkalmazás módja

Ha a feloldott Reblozyl-oldatot hűtötték, akkor azt az injekció beadása előtt 15-30 perccel ki kell venni a hűtőből, hogy szobahőmérsékletűre melegedjen fel. Ez csökkenti az injekció okozta kellemetlenséget.

A gyógyszerkészítmény ajánlott maximális térfogata az injekció minden beadási helyén 1,2 ml.

Ha több mint 1,2 ml szükséges, a Reblozyl teljes térfogatát külön-külön, hasonló térfogatú injekciókra kell felosztani, és külön helyekre kell beadni. A kívánt adag elérése érdekében a megfelelő számú Reblozyl injekciós üveg tartalmát oldja fel.

Injekciózza a Reblozylt subcutan a felkarba, a combba vagy a hasba.

Ha több injekcióra van szükség, minden egyes subcutan injekcióhoz új fecskendőt és tűt használjon. Dobja ki a fel nem használt részt. Egynél több adagot ne adjon be egy injekciós üvegből.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.