

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reblozyl 25 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Reblozyl 75 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Reblozyl 25 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 25 mg luspaterseptia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 50 mg luspaterseptia.

Reblozyl 75 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 75 mg luspaterseptia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 50 mg luspaterseptia.

Luspatersepti on valmistettu kiinanhamsterin munasarjasoluista käyttäen rekombinantti-DNA-tekniologiaa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten (injektiokuiva-aine).

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Reblozyl on tarkoitettu aikuisille sellaisen verensiirroista riippuvaisen anemian hoitoon, joka johtuu erittäin matalan, matalan ja keskisuuren riskin myelodysplastisesta oireyhtymästä (MDS) (ks. kohta 5.1).

Reblozyl on tarkoitettu aikuisille sellaisen anemian hoitoon, joka liittyy verensiirroista riippuvaiseen tai verensiirroista riippumattomaan beetatalassemiaan (β -talassemiaan) (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Reblozyl-hoito on aloitettava hematologisten sairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin toimesta.

Annostus

Potilaan hemoglobiinipitoisuus (Hb) on arvioitava ennen jokaista Reblozyl-valmisteen antoa. Jos punasolusiirto toteutetaan ennen annostusta, siirtoa edeltävä hemoglobiinipitoisuus pitää ottaa huomioon annostelussa.

Reblozyl-valmisteen suositeltu aloitusannos on 1,0 mg/kg kerran kolmessa viikossa.

- *Myelodysplastiset oireyhtymät*

Suositteltu tavoiteltava hemoglobiinipitoisuus on 100–120 g/l. Seuraavassa annetaan ohjeet annoksen suurentamiseen tilanteissa, joissa vaste ei ole riittävä.

Taulukko 1: Annoksen suurentaminen, kun potilaan hoitovaste ei ole riittävä

Annos 1 mg/kg	Annoksen suurentaminen
Jos annettu vähintään 2 peräkkäistä 1,0 mg/kg annosta ja potilas: <ul style="list-style-type: none"> • tarvitsee edelleen punasolusiiroja tai • ei saavuta hemoglobiinipitoisuutta ≥ 100 g/l ja hemoglobiinin nousu on < 10 g/l. 	<ul style="list-style-type: none"> • Annosta on suurennettava tasolle 1,33 mg/kg.
Annos 1,33 mg/kg	Annoksen suurentaminen
Jos annettu vähintään 2 peräkkäistä 1,33 mg/kg annosta ja potilas: <ul style="list-style-type: none"> • tarvitsee edelleen punasolusiiroja tai • ei saavuta hemoglobiinipitoisuutta ≥ 100 g/l ja hemoglobiinin nousu on < 10 g/l. 	<ul style="list-style-type: none"> • Annosta on suurennettava tasolle 1,75 mg/kg.

Annosta ei saa nostaa useammin kuin kuuden (6) viikon välein (2 antokertaa) eikä annos saa ylittää enimmäisannosta 1,75 mg/kg kolmen (3) viikon välein. Annosta ei saa nostaa heti annoksen viivästymisen jälkeen.

Annoksen nostaminen potilailla, joiden annosta edeltävä hemoglobiinipitoisuus on > 90 g/l ja jotka eivät ole vielä saavuttaneet riippumattomuutta verensiirroista, on mahdollista lääkärin arvon mukaisesti. Riskiä hemoglobiinipitoisuuden nousulle yli tavoiterajan ei voida kuitenkaan sulkea pois samanaikaisten verensiirtojen yhteydessä.

Jos potilaan hoitovaste katoaa (eli hän on verensiirroista riippuvainen), annosta on nostettava yhdellä annostasolla (ks. taulukko 2).

- *Verensiirroista riippuvainen beetatalasemia*

Potilaiden, jotka eivät saa vastetta, annosta on nostettava 1,25 mg:aan/kg. Vasteen määritelmä on punasolukuorman vähentyminen vähintään kolmanneksella \geq kahden peräkkäisen annoksen (kuuden viikon) jälkeen 1,0 mg/kg aloitusannoksella. Annos ei saa ylittää enimmäisannosta 1,25 mg/kg kolmen viikon välein.

Jos potilaan hoitovaste katoaa (punasolusiirotarve lisääntyy uudelleen alkuperäisen hoitovasteen jälkeen), annosta on nostettava yhdellä annostasolla (ks. taulukko 3).

- *Verensiirroista riippumaton beetatalasemia*

Jos potilas ei saa vastetta tai potilaan vaste ei pysy, annosta on nostettava yhdellä annostasolla (ks. taulukko 3). Vasteen määritelmä on annosta edeltävän hemoglobiinipitoisuuden suureneminen ≥ 10 g/l lähtötilanteesta ≥ 2 peräkkäisen annoksen (6 viikon) jälkeen samalla annostasolla (ilman verensiirtoja eli vähintään kolme viikkoa viimeisen verensiirron jälkeen). Annos ei saa ylittää enimmäisannosta 1,25 mg/kg kolmen viikon välein.

Annoksen suurentaminen seuraavalle annostasolle

Alla on kuvattu potilaan nykyisen annoksen suurentaminen seuraavalle annostasolle.

Taulukko 2: Annoksen suurentaminen seuraavalle annostasolle myelodysplastisen oireyhtymän hoidossa

Nykyinen annos	Suurennettu annos
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

Taulukko 3: Annoksen suurentaminen seuraavalle annostasolle beetatalassemian hoidossa

Nykyinen annos	Suurennettu annos
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

*Koskee vain verensiirroista riippumatonta beetatalasemiaa.

Annoksen pienentäminen ja annoksen viivästäminen

Jos hemoglobiinipitoisuus nousee ilman verensiirtoa > 20 g/l kolmen viikon kuluessa verrattuna edellisen annoksen hemoglobiinipitoisuuteen, Reblozyl-valmisteen annosta on pienennettävä yhdellä annostasolla.

Jos hemoglobiinipitoisuus on ≥ 120 g/l, kun verensiirtoja ei ole annettu vähintään kolmeen viikkoon, annosta on viivästettävä, kunnes hemoglobiinipitoisuus on ≤ 110 g/l. Jos hemoglobiinipitoisuus nousee samanaikaisesti nopeasti edellisen annoksen hemoglobiiniarvosta (> 20 g/l kolmen viikon sisällä ilman verensiirtoa), annoksen pienentämistä yhdellä tasolla alaspäin on harkittava annoksen viivästämisen jälkeen.

Annos ei saa laskea alle 0,8 mg:aan/kg (myelodysplastisen oireyhtymän tai verensiirroista riippuvaisen beetatalassemian hoidossa) tai alle 0,6 mg:aan/kg (verensiirroista riippumattoman beetatalassemian hoidossa).

Alla on esitetty pienennetyt annokset luspaterseptihoidon aikana.

Taulukko 4: Pienennetyt annokset myelodysplastisen oireyhtymän hoidossa

Nykyinen annos	Pienennetty annos
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Taulukko 5: Pienennetyt annokset beetatalassemian hoidossa

Nykyinen annos	Pienennetty annos
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

*Koskee vain verensiirroista riippumatonta beetatalasemiaa.

Annosmuutokset haittavaikutusten takia

Ohjeet annostelun keskeyttämiselle ja annoksen pienentämiselle luspaterseptihoitoon liittyvien haittavaikutusten takia esitetään taulukossa 6.

Taulukko 6: Ohjeet annosmuutoksiin

Hoitoon liittyvät haittavaikutukset*	Annosohjeet
Asteen 2 haittavaikutukset (ks. kohta 4.8), myös asteen 2 hypertensio (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)	<ul style="list-style-type: none">• Keskeytä hoito.• Aloita hoito uudestaan aiemmalla annoksella, kun haittavaikutus on hävinnyt tai palautunut lähtötilanteeseen.
Asteen ≥ 3 hypertensio (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)	<ul style="list-style-type: none">• Keskeytä hoito.• Aloita hoito uudestaan annoksen pienentämistä koskevien ohjeiden mukaisella pienennetyllä annoksella, kun verenpaine on hallinnassa.
Muut pitkäkestoiset asteen ≥ 3 haittavaikutukset (ks. kohta 4.8)	<ul style="list-style-type: none">• Keskeytä hoito.• Aloita hoito uudestaan aiemmalla annoksella tai annoksen pienentämistä koskevien ohjeiden mukaisella pienennetyllä annoksella, kun haittavaikutus on hävinnyt tai palautunut lähtötilanteeseen.
Ekstramedullaariseen hematopoieesiin (EMH) liittyvät kasvaintyyppiset massat, jotka aiheuttavat vakavia komplikaatioita (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)	<ul style="list-style-type: none">• Lopeta hoito.

*Aste 1: lievä; aste 2: keskivaikea; aste 3: vaikea ja aste 4: henkeäuhkaava.

Väliin jääneet annokset

Jos Reblozyl-injektio jää väliin tai viivästyy, potilaalle on annettava annos mahdollisimman pian ja annostusta on jatkettava lääkemääräyksen mukaisesti siten, että annosten väli on vähintään kolme (3) viikkoa.

Potilaat, joiden hoitovaste on kadonnut

Jos potilaan Reblozyl-hoidosta saama vaste katoaa, syytekijät (esim. verenvuototapahtuma) on arvioitava. Jos hematologisen vasteen katoamisen tyypilliset syyt on suljettu pois, annoksen nostamista on harkittava edellä kuvatulla tavalla hoidettavan käyttöaiheen mukaisesti (ks. taulukko 2 ja taulukko 3).

Hoidon lopettaminen

Reblozyl-hoito on lopetettava, jos potilaan verensiirrot eivät vähene (verensiirroista riippuvaista beetatalassemiaa sairastavat potilaat), jos potilaan hemoglobiinipitoisuus ei suurene lähtötilanteesta ilman verensiirtoja (verensiirroista riippumatonta beetatalassemiaa sairastavat potilaat) tai jos potilaan verensiirrot eivät vähene eikä potilaan hemoglobiinipitoisuus suurene lähtötilanteesta (myelodysplastista oireyhtymää sairastavat potilaat) yhdeksän viikon pituisen enimmäisannostasolla toteutetun hoidon (3 annosta) jälkeen, mikäli muita selittäviä tekijöitä vasteen puuttumiselle ei havaita (esim. verenvuoto, leikkaus, muut samanaikaiset sairaudet) tai jos ilmenee kohtuutonta toksisuutta.

Erietyiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Reblozyl-valmisteen aloitusannosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2). Tietoja on saatavilla rajoitetusti beetatalassemiaa sairastavista ≥ 60 -vuotiaista potilaista.

Maksan vajaatoiminta

Aloitusannoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joiden kokonaisbilirubiiniarvo (BIL) on $>$ viitealueen yläraja (ULN) ja/tai alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) on < 3 x viitealueen yläraja (ks. kohta 5.2).

Mitään tiettyä annossuositusta ei voida antaa potilaille, joiden ALAT- tai ASAT-arvo on ≥ 3 x viitealueen yläraja tai joilla on CTCAE-asteen ≥ 3 maksavaurio, kliinisten tietojen puuttumisen vuoksi (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Aloitusannoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (yksilöllinen arvioitu glomerulussuodosnopeus [eGFR] 30–89 ml/min).

Mitään tiettyä annossuositusta ei voida antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (yksilöllinen eGFR-arvo < 30 ml/min), kliinisten tietojen puuttumisen vuoksi (ks. kohta 5.2). Potilaiden, joilla on munuaisten vajaatoiminta lähtötilanteessa, altistumisen on todettu olevan suurempi (ks. kohta 5.2). Näitä potilaita on siksi seurattava tarkasti haittavaikutusten varalta, ja annosta on muutettava haittavaikutuksen mukaan (ks. taulukko 6).

Pediatriiset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Reblozyl-valmistetta pediatriisille potilaille myelodysplastisten oireyhtymien hoitoon tai alle 6 vuoden ikäisille pediatriisille potilaille beetatalassemiaan. Reblozyl-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 6 vuoden – alle 18 vuoden ikäisten lasten beetatalassemian hoidossa ei ole vielä varmistettu. Ks. prekliiniset tiedot kohdasta 5.3.

Antotapa

Ihon alle.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen Reblozyl-liuos on injisoitava ihon alle olkavarteen, reiteen tai vatsaan. Potilaan tarvitsema käyttökuntoon saatetun liuoksen tarkka kokonaistilavuus on laskettava ja vedettävä hitaasti pois kerta-annosinjektiopullosta/-pulloista ruiskuun.

Suosittelua lääkevalmisteen enimmäistilavuus injektiokohtaa kohti on 1,2 ml. Jos valmistetta tarvitaan enemmän kuin 1,2 ml, kokonaistilavuus on jaettava erillisiin saman tilavuuden sisältäviin ruiskuihin ja annettava eri kohtiin samaan anatomiseen sijaintiin, mutta eri puolelle kehoa.

Jos tarvitaan useita injektioita, jokaiseen ihon alle annettavaan injektioon on käytettävä uutta ruiskua ja neulaa. Injektiopullosta on annettava vain yksi annos.

Jos Reblozyl-liuosta on säilytetty jääkaapissa käyttökuntoon saattamisen jälkeen, se on poistettava jääkaapista 15–30 minuuttia ennen injektiota, jotta se saavuttaa huoneenlämpötilan. Tämä tekee injektioista mukavamman.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus (ks. kohta 4.6).
- Potilaat, jotka tarvitsevat hoitoa ekstramedullaariseen hematopoieesiin liittyvien kasvaintyyppisten massojen kasvun hillitsemiseksi (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi sen nimi ja eränumero on dokumentoitava selkeästi.

Tromboemboliset tapahtumat

Verensierroista riippuvaista beetatalassemiaa sairastavilla potilailla raportoitiin tromboembolisia tapahtumia 3,6 %:lla (8/223) luspaterseptihoitoa saaneista potilaista avaintutkimuksen kaksoissokkovaiheessa ja verensierroista riippumatonta beetatalassemiaa sairastavilla potilailla 0,7 %:lla (1/134) avaintutkimuksen avoimen vaiheen aikana. Raportoituja tromboembolisia tapahtumia olivat syvä laskimotukos, porttilaskimotromboosi, keuhkoembolia, iskeeminen aivohalvaus ja pinnallinen laskimontukotulehdus (ks. kohta 4.8). Kaikille potilaille, joilla ilmeni

tromboembolinen tapahtuma, oli tehty splenektomia, ja heillä oli vähintään yksi muu tromboembolisen tapahtuman kehittymisen riskitekijä (esim. aiempi trombosytoosi tai samanaikainen hormonikorvaushoidon käyttö). Tromboemboliset tapahtumat eivät korreloineet kohonneiden hemoglobiinipitoisuuksien kanssa. Luspaterseptin mahdollinen hyöty on arvioitava suhteessa mahdolliseen tromboembolisten tapahtumien riskiin beetatalassemiapotilailla, joille on tehty splenektomia ja joilla on muita tromboembolisen tapahtuman kehittymisen riskitekijöitä. Tromboosiprofylaksiaa on harkittava tämänhetkisten hoito-ohjeiden mukaisesti beetatalassemiaa sairastaville, korkean tukosriskin potilaille.

Myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla raportoitiin tromboembolisia tapahtumia 3,9 %:lla (13/335) luspaterseptihoitoa saaneista potilaista. Raportoituihin tromboembolisiin tapahtumiin kuuluivat mm. aivoiskemia ja aivoverisuonitapahtuma 1,2 %:lla (4/335) potilaista. Kaikilla potilailla, joilla ilmeni tromboembolinen tapahtuma, oli merkittäviä riskitekijöitä (eteisvärinä, aivohalvaus tai sydämen vajaatoiminta ja ääreisverisuonien sairaus). Tromboemboliset tapahtumat eivät korreloineet kohonneen hemoglobiinipitoisuuden, verihiihtalepitoisuuden tai verenpaineen kanssa.

Ekstramedullaariseen hematopoieesiin liittyvät kasvaintyyppiset massat

Avaintutkimuksessa ja pitkäaikaisessa seurantatutkimuksessa, joissa tutkittiin verensiirroista riippuvaista beetatalassemiaa sairastavia potilaita, 3,2 %:lla (10/315) luspaterseptihoitoa saaneista potilaista havaittiin ekstramedullaariseen hematopoieesiin (EMH) liittyviä kasvaintyyppisiä massoja. Ekstramedullaariseen hematopoieesiin liittyvien kasvaintyyppisten massojen aiheuttamaa selkäytimen puristustilaa ilmeni 1,9 %:lla (6/315) luspaterseptihoitoa saaneista potilaista (ks. kohta 4.8).

Avaintutkimuksessa, jossa tutkittiin verensiirroista riippumatonta beetatalassemiaa sairastavia potilaita, 6,3 %:lla (6/96) luspaterseptihoitoa saaneista potilaista havaittiin ekstramedullaariseen hematopoieesiin (EMH) liittyviä kasvaintyyppisiä massoja. Ekstramedullaariseen hematopoieesiin liittyvien kasvaintyyppisten massojen aiheuttamaa selkäytimen puristustilaa ilmeni 1,0 %:lla (1/96) luspaterseptihoitoa saaneista potilaista. Ekstramedullaariseen hematopoieesiin liittyviä kasvaintyyppisiä massoja havaittiin tutkimuksen avoimen vaiheen aikana vielä kahdella potilaalla eli yhteensä 6,0 %:lla (8/134) (ks. kohta 4.8).

Hoidon aikana potilaiden, joilla on ekstramedullaariseen hematopoieesiin liittyviä kasvaintyyppisiä massoja, massat saattavat pahentua ja komplikaatiot saattavat lisääntyä. Oireet ja löydökset voivat vaihdella anatomisen sijainnin mukaan. Potilaita on seurattava hoidon alussa ja hoidon aikana ekstramedullaariseen hematopoieesiin liittyvien kasvaintyyppisten massojen aiheuttamien oireiden, löydösten ja komplikaatioiden varalta ja hoidettava hoito-ohjeiden mukaisesti. Jos ekstramedullaariseen hematopoieesiin liittyvät kasvaintyyppiset massat aiheuttavat vakavia komplikaatioita, luspaterseptihoito on lopetettava.

Verenpaineen kohoaminen

Myelodysplastisen oireyhtymän ja beetatalassemian avaintutkimuksissa luspaterseptillä hoidetuilla potilailla systolinen ja diastolinen verenpaine kohosi keskimäärin enintään 5 mmHg lähtötilanteesta (ks. kohta 4.8).

Luspaterseptillä hoidetuilla verensiirroista riippumatonta beetatalassemiaa sairastavilla potilailla havaittiin suurentunut määrä hypertensiotapauksia ensimmäisten 12 hoitokuukauden aikana (ks. kohta 4.8).

Hoidon saa aloittaa vain, jos verenpaine on riittävästi hallinnassa. Verenpainetta on seurattava ennen jokaista luspaterseptin antoa. Luspaterseptiannosta voi joutua muuttamaan tai sitä voidaan viivästyttää ja potilaiden hypertensiota on hoidettava tämänhetkisten hoito-ohjeiden mukaisesti (ks. taulukko 6 kohdassa 4.2). Reblozyl-hoidon mahdollinen hyöty on arvioitava uudelleen, jos potilaalla on jatkuva hypertensio tai aiemman hypertension pahenemisvaiheita.

Traumaattinen murtuma

Verensierroista riippuvaista beetatalasemiaa sairastavista potilaista, joita hoidettiin luspaterseptilla, 0,4 %:lla (1/223) havaittiin traumaattisia murtumia.

Verensierroista riippumatonta beetatalasemiaa sairastavista potilaista, joita hoidettiin luspaterseptilla, 8,3 %:lla (8/96) havaittiin traumaattisia murtumia. Potilaille on kerrottava traumaattisten murtumien riskistä.

Natrium-sisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Rautaa kelatoivien aineiden samanaikainen käyttö ei vaikuttanut luspaterseptin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskaudenehkäisy naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta raskaudenestoa Reblozyl-hoidon aikana ja vähintään kolme (3) kuukautta viimeisen annoksen jälkeen. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ja annettava potilaskortti ennen Reblozyl-hoidon aloittamista.

Raskaus

Luspaterseptihoitoa ei saa aloittaa, jos nainen on raskaana (ks. kohta 4.3). Ei ole olemassa tietoja Reblozyl-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Reblozyl on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Jos potilas tulee raskaaksi, Reblozyl-hoito on lopetettava.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö luspatersepti tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Luspaterseptia havaittiin imettävien rottien maidossa (ks. kohta 5.3). Koska luspaterseptin haittavaikutukset vastasyntyneissä/imeväisissä eivät ole tiedossa, on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta Reblozyl-hoidon ja kolmen (3) kuukauden ajaksi viimeisen annoksen jälkeen vai lopetetaanko Reblozyl-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Luspaterseptin vaikutusta hedelmällisyyteen ihmisillä ei tunneta. Eläinkokeiden perusteella luspatersepti saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Reblozyl-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Reagointikyky näiden tehtävien suorittamisen aikana saattaa heikentyä uupumuksen, kiertohuimauksen, heitehuimauksen tai pyörtymisen riskin takia (ks. kohta 4.8). Näin ollen potilaita on neuvottava olemaan varovaisia, kunnes he tietävät missä määrin heidän ajokykynsä ja koneiden käyttökykynsä kohdistuu vaikutuksia.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Myelodysplastiset oireyhtymät

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia potilailla, jotka saivat Reblozyl-hoitoa, olivat (vähintään 15 %:lla potilaista) uupumus, ripuli, pahoinvointi, astenia, heitehuimaus, perifeerinen edeema ja selkäkipu. Yleisimmin ilmoitettuja asteen ≥ 3 haittavaikutuksia olivat (vähintään 2 %:lla potilaista)

hypertensiotapahtumat (12,5 %), pyörtyminen (3,6 %), hengenahdistus (2,7 %), uupumus (2,4 %) ja trombositopenia (2,4 %). Yleisimmin ilmoitettuja vakavia haittavaikutuksia olivat (vähintään 1 %:lla potilaista) virtsatieinfektio (1,8 %), hengenahdistus (1,5 %) ja selkäkipu (1,2 %).

Asteniaa, uupumusta, pahoinvointia, ripulia, hypertensiota, hengenahdistusta, heitehuimausta ja päänsärkyä ilmeni useammin kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Hoito lopetettiin haittatapahtuman vuoksi 10,1 %:lla luspaterseptillä hoidetuista potilaista. Yleisin syy hoidon lopettamiseen luspaterseptiryhmässä oli myelodysplastisen oireyhtymän paheneminen.

Annosta viivästettiin 24,3 %:lla niistä luspaterseptihoitoa saaneista potilaista, joiden hemoglobiinipitoisuus ennen annosta oli $\geq 120,0$ g/l.

Verensiirroista riippuvainen beetatalassemia

Useimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia potilailla, jotka saivat Reblozyl-valmistetta, olivat (vähintään 15 %:lla potilaista) päänsärky, luukipu ja nivelkipu. Yleisimmin ilmoitettu asteen ≥ 3 haittavaikutus oli hyperurikemia. Vakavimpia raportoituja haittavaikutuksia olivat seuraavat tromboemboliset tapahtumat: syvä laskimotromboosi, iskeeminen aivohalvaus, porttilaskimotromboosi ja keuhkoembolia (ks. kohta 4.4).

Luukipua, asteniaa, uupumusta, heitehuimausta ja päänsärkyä ilmeni useammin ensimmäisten 3 hoitokuukauden aikana.

Hoito lopetettiin haittavaikutuksen vuoksi 2,6 %:lla luspaterseptillä hoidetuista potilaista. Hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia luspaterseptihoitohaarassa olivat nivelkipu, selkäkipu, luukipu ja päänsärky.

Verensiirroista riippumaton beetatalassemia

Useimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia potilailla, jotka saivat Reblozyl-valmistetta, olivat (vähintään 15 %:lla potilaista) luukipu, päänsärky, nivelkipu, selkäkipu, prehypertensio ja hypertensio. Yleisimmin ilmoitettu asteen ≥ 3 ja vakavin raportoitu haittavaikutus (vähintään 2 %:lla potilaista) oli traumaattinen murtuma. Ekstramedullaariseen hematopoieesiin liittyvien kasvaintyyppisten massojen aiheuttamaa selkäytimen puristustilaa ilmeni 1,0 %:lla potilaista.

Luukipua, selkäkipua, ylähengitystieinfektiota, nivelkipua, päänsärkyä ja prehypertensiota ilmeni useammin ensimmäisten 3 hoitokuukauden aikana.

Suurin osa haittavaikutuksista ei ollut vakavia eikä vaatinut hoidon lopettamista. Hoito lopetettiin haittavaikutuksen vuoksi 3,1 %:lla luspaterseptillä hoidetuista potilaista. Hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat selkäytimen puristustila, ekstramedullaarinen hematopoieesi ja nivelkipu.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Kunkin haittavaikutuksen korkein esiintymistiheys, joka havaittiin ja raportoitiin potilailla myelodysplastisen oireyhtymän ja beetatalassemian avaintutkimuksissa sekä pitkäaikaisessa seurantatutkimuksessa, on esitetty alla olevassa taulukossa 7. Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokan ja suositellun termin mukaan. Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 7: Haittavaikutukset potilailla, jotka ovat saaneet Reblozyl-valmistetta myelodysplastisen oireyhtymän ja/tai beetatalassemian hoitoon neljässä avaintutkimuksessa

Elinjärjestelmäluokka	Suosittelutermi	Esiintymistiheys (kaikki asteet) myelodysplastisen oireyhtymän hoidossa	Esiintymistiheys (kaikki asteet) beetatalassemian hoidossa
Infektiot	Bronkiitti	Yleinen	Yleinen ^a
	Virtsatieinfektio	Hyvin yleinen	Yleinen ^a
	Hengitystieinfektio	Yleinen	
	Ylähengitystieinfektio	Yleinen	Hyvin yleinen ^a
	Influenssa	Yleinen	Hyvin yleinen
Veri ja imukudos	Ekstramedullaarinen hematopoeesi ^{VI}	Tuntematon ^{VII}	Yleinen
	Trombosytopenia	Yleinen	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys ^{I, VI}	Yleinen	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperurikemia	Yleinen	Yleinen
	Kuivuminen	Yleinen	
	Heikentynyt ruokahalu	Yleinen	
	Elektrolyyttitasapainon häiriö ^{IX}	Hyvin yleinen	
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Yleinen	Hyvin yleinen ^b
	Ahdistus	Yleinen	Yleinen
	Ärtynyisyys		Yleinen
	Sekavuustila	Yleinen	
Hermosto	Heitehuimaus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Päänsärky	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Migreeni		Yleinen ^b
	Selkäytimen puristustila ^{VI}		Yleinen
	Pyörtyminen/presynkopee	Yleinen	Yleinen
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus/asentohuimaus	Yleinen	Yleinen
Sydän	Eteisvärinä	Yleinen	
	Sydämen vajaatoiminta	Yleinen	
Verisuonisto	Prehypertensio		Hyvin yleinen ^b
	Hypertensio ^{II, VI}	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Takykardia	Yleinen	
	Tromboemboliset tapahtumat ^{IV, VI}	Yleinen	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Hyvin yleinen	
	Nenäverenvuoto	Yleinen	Yleinen ^b
	Hengenahdistus ^{VIII}	Hyvin yleinen	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	Yleinen	Hyvin yleinen ^b
	Vatsavaivat	Yleinen	
	Ripuli	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen ^a
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Hyperhidroosi	Yleinen	

Elinjärjestelmäluokka	Suosittelu termi	Esiintymistiheys (kaikki asteet) myelodysplastisen oireyhtymän hoidossa	Esiintymistiheys (kaikki asteet) beetatalassemian hoidossa
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Nivelkipu ^{VI}	Yleinen	Hyvin yleinen
	Luukipu ^{VI}	Yleinen	Hyvin yleinen
	Lihaskipu	Yleinen	
	Lihashyökkös	Yleinen	
Munuaiset ja virtsatiet	Proteinuria		Yleinen ^b
	Albuminuria		Yleinen ^b
	Munuaisvaurio ^X	Yleinen	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Ei-sydänperäinen rintakipu	Yleinen	
	Influenssan kaltainen sairaus	Yleinen	
	Uupumus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen ^a
	Astenia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Injektiokohdan reaktiot ^{III, VI}	Yleinen	Yleinen
	Perifeerinen edeema	Hyvin yleinen	
Tutkimukset	Alaniini-amino-transferaasiarvon nousu	Yleinen	Yleinen ^V
	Aspartaatti-amino-transferaasiarvon nousu	Yleinen	Hyvin yleinen ^V
	Veren bilirubiiniarvon nousu	Yleinen	Hyvin yleinen ^V
	Gammaglutamyli-transferaasiarvon nousu	Yleinen	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Traumaattinen murtuma ^{VI}		Yleinen ^b

Neljä avaintutkimusta ovat ACE-536-MDS-001 (MDS, jossa ei vastetta ESA-hoitoon tai ESA-hoito ei siedetty), ACE-536-MDS-002 (MDS), ACE-536-B-THAL-001 (veren siirroista riippuvainen beetatalassemia) ja ACE-536-B-THAL-002 (veren siirroista riippumaton beetatalassemia).

^I Yliherkkyys sisältää silmäluomen turvotuksen, lääkeyliherkyyden, kasvojen turpoamisen, periorbitaalisen turvotuksen, kasvojen turvotuksen, angioödeeman, huulten turvotuksen ja lääkeainehottuman.

^{II} Hypertensio sisältää essentiellin hypertension, hypertension ja hypertensiivisen kriisin.

^{III} Injektiokohdan reaktiot sisältävät injeksiokohdan punoituksen, injeksiokohdan kutinan, injeksiokohdan turvotuksen ja injeksiokohdan ihottuman.

^{IV} Tromboemboliset tapahtumat sisältävät syvän laskimotromboosin, porttilaskimotromboosin, iskeemisen aivohalvauksen ja keuhkoembolian.

^V Yleisyys perustuu kaiken asteisiin laboratorioarvoihin.

^{VI} Ks. kohdasta 4.8 "Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset".

^{VII} Raportoitu ainoastaan markkinoilletulon jälkeen.

^{VIII} Hengenahdistus sisältää rasiitushengenahdistuksen ACE-536-MDS-002-tutkimuksessa.

^{IX} Elektroyttitasapainon häiriö sisältää luun, kalsiumin, magnesiumin ja fosforin metaboliset häiriöt ja neste- ja elektroyttitasapainoon liittyvät sairaudet.

^X Haittavaikutus sisältää samankaltaiset/ryhmitellyt käsitteet.

^a Veren siirroista riippuvainen beetatalassemian tutkimuksessa ACE-536-B-THAL-001 havaitut haittavaikutukset.

^b Veren siirroista riippumattoman beetatalassemian tutkimuksessa ACE-536-B-THAL-002 havaitut haittavaikutukset.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Luukipu

Luukipua raportoitiin 2,4 %:lla luspaterseptihoitoa saaneista myelodysplastista oireyhtymää sairastavista potilaista. Kaikki tapahtumat olivat asteen 1–2 tapahtumia.

Luukipua raportoitiin 19,7 %:lla luspaterseptihoitoa saaneista verensiirroista riippuvaista beetatalasemiaa sairastavista potilaista (lumelääkettä saaneista 8,3 %:lla). Useimmat tapahtumat (41/44 tapahtumaa) olivat asteen 1–2 tapahtumia, ja asteen 3 tapahtumia oli kolme. Yksi 44 tapahtumasta oli vakava, ja yksi tapahtuma johti hoidon lopettamiseen. Luukipu oli yleisintä kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana (16,6 %) verrattuna kuukausiin 4–6 (3,7 %).

Luukipua raportoitiin 36,5 %:lla luspaterseptihoitoa saaneista verensiirroista riippumatonta beetatalasemiaa sairastavista potilaista (lumelääkettä saaneista 6,1 %:lla). Suurin osa tapahtumista (32/35) oli asteen 1–2 tapahtumia, ja asteen 3 tapahtumia oli kolme. Yksikään potilas ei lopettanut hoitoa luukivun takia.

Nivelkipu

Nivelkipua raportoitiin 7,2 %:lla luspaterseptihoitoa saaneista myelodysplastista oireyhtymää sairastavista potilaista. Tapahtumista 0,6 % oli \geq asteen 3 tapahtumia.

Nivelkipua raportoitiin 19,3 %:lla luspaterseptihoitoa saaneista verensiirroista riippuvaista beetatalasemiaa sairastavista potilaista (lumelääkettä saaneista 11,9 %:lla), ja nivelkipu johti hoidon lopettamiseen kahdella potilaalla (0,9 %:lla).

Nivelkipua raportoitiin 29,2 %:lla luspaterseptihoitoa saaneista verensiirroista riippumatonta beetatalasemiaa sairastavista potilaista (lumelääkettä saaneista 14,3 %:lla). Suurin osa tapahtumista (26/28) oli asteen 1–2 tapahtumia, ja asteen 3 tapahtumia oli kaksi. Nivelkipu johti hoidon lopettamiseen yhdellä potilaalla (1,0 %:lla).

Hypertensio

Myelodysplastista oireyhtymää ja beetatalasemiaa sairastavilla, luspaterseptihoitoa saaneilla potilailla systolinen ja diastolinen verenpaine nousi keskimäärin enintään 5 mmHg lähtötasosta. Tätä nousua ei havaittu lumelääkettä saaneilla potilailla.

Hypertensiotapahtumia raportoitiin 12,5 %:lla luspaterseptihoitoa saaneista myelodysplastista oireyhtymää sairastavista potilaista (lumelääkettä saaneista 9,2 %:lla). Asteen 3 hypertensiotapahtumia raportoitiin 7,5%:lla luspaterseptihoitoa saaneista potilaista (25/335) (lumelääkettä saaneista 3,9 %:lla).

Hypertensiota raportoitiin 19,8 %:lla luspaterseptihoitoa saaneista verensiirroista riippumatonta beetatalasemiaa sairastavista potilaista (lumelääkettä saaneista 2,0 %:lla). Suurin osa tapahtumista luspaterseptihoitoa saaneilla potilailla (16/19) oli asteen 1–2 tapahtumia, ja asteen 3 tapahtumia oli kolme (3,1 %) (lumelääkettä saaneista 0,0 %:lla). Luspaterseptillä hoidetuilla verensiirroista riippumatonta beetatalasemiaa sairastavilla potilailla havaittiin hypertensiotapausten määrän suurenemista ajan kuluessa enintään 8–12 hoitokuukauteen asti. Ks. kohta 4.4.

Hypertensiota raportoitiin 8,1 %:llaluspaterseptihoitoa saaneilla verensiirroista riippuvaista beetatalasemiaa sairastavista potilaista (lumelääkettä saaneista 2,8 %:lla). Ks. kohta 4.4. Asteen 3 tapahtumia raportoitiin neljällä (1,8 %:lla) luspaterseptihoitoa saaneella potilaalla (lumelääkettä saaneista 0,0 %:lla).

Yliherkkyys

Yliherkkyystyypisiä reaktioita olivat silmäluomen turvotus, lääkeyliherkkyys, kasvojen turpoaminen, periorbitaalinen edeema, kasvojen turvotus, angioedeema, huulten turvotus ja lääkeainehottuma.

Yliherkkyystyypisiä reaktioita raportoitiin 4,6 %:lla luspaterseptihoitoa saaneista myelodysplastista oireyhtymää sairastavista potilaista (lumelääkettä saaneista 2,6 %:lla). Kaikki luspaterseptihoitoa saaneilla potilailla ilmoitetut tapahtumat olivat asteen 1–2 tapahtumia.

Verensiirroista riippumatonta beetatalasemiaa sairastavista potilaista 3,1 %:lla ilmeni kasvojen turvotusta (lumelääkettä saaneista 0,0 %:lla).

Yliherkkyystyyppejä reaktioita ilmoitettiin 4,5 %:lla luspaterseptihoitoa saaneista verensiirroista riippuvaista beetatalasemiaa sairastavista potilaista (lumelääkettä saaneista 1,8 %:lla). Kaikki tapahtumat olivat asteen 1–2 tasoisia. Yliherkkyys johti hoidon lopettamiseen yhdellä potilaalla (0,4 %:lla).

Injektiokohdan reaktiot

Injektiokohdan reaktioita olivat injektiokohdan punoitus, injektiokohdan kutina, injektiokohdan turvotus ja injektiokohdan ihottuma.

Injektiokohdan reaktioita raportoitiin 3,6 %:lla myelodysplastista oireyhtymää sairastavista potilaista.

Injektiokohdan reaktioita raportoitiin 2,2 %:lla verensiirroista riippuvaista beetatalasemiaa sairastavista potilaista (lumelääkettä saaneista 1,8 %:lla). Kaikki tapahtumat olivat asteen 1 tasoisia, eikä yksikään niistä johtanut hoidon lopettamiseen.

Injektiokohdan reaktioita raportoitiin 5,2 %:lla verensiirroista riippumatonta beetatalasemiaa sairastavista potilaista (lumelääkettä saaneista 0,0 %:lla). Kaikki tapahtumat olivat asteen 1 tasoisia eikä yksikään niistä johtanut hoidon lopettamiseen.

Tromboemboliset tapahtumat

Tromboembolisia tapahtumia olivat syvä laskimotromboosi, porttilaskimotromboosi, iskeeminen aivohalvaus ja keuhkoembolia.

Tromboembolisia tapahtumia raportoitiin 3,9 %:lla myelodysplastista oireyhtymää sairastavista potilaista (lumelääkettä saaneista 3,9 %:lla). Raportoituihin tromboembolisiin tapahtumiin kuuluivat mm. aivoiskemia ja aivoverisuonitapahtuma 1,2 %:lla potilaista. Kaikki tromboemboliset tapahtumat ilmenivät potilailla, joilla oli merkittäviä riskitekijöitä (eteisvärinää, aivohalvaus tai sydämen vajaatoiminta ja ääreisverisuonien sairaus). Tromboemboliset tapahtumat eivät korreloineet kohonneen hemoglobiinipitoisuuden, verihiutalepitoisuuden tai verenpaineen kanssa. Ks. kohta 4.4.

Tromboembolisia tapahtumia esiintyi 3,6 %:lla luspaterseptia saaneista verensiirroista riippuvaista beetatalasemiaa sairastavista potilaista (lumelääkettä saaneista 0,9 %:lla).

Tromboembolinen tapahtuma (pinnallinen laskimontukkotulehdus) ilmeni 0,7 %:lla potilaista verensiirroista riippumatonta beetatalasemiaa koskevan avaintutkimuksen avoimessa vaiheessa.

Kaikki tromboemboliset tapahtumat raportoitiin potilailla, joille oli tehty splenektomia ja joilla oli vähintään yksi muu riskitekijä. Ks. kohta 4.4.

Ekstramedullaariseen hematopoieesiin liittyvät kasvaintyyppiset massat

Ekstramedullaariseen hematopoieesiin liittyviä kasvaintyyppisiä massoja ilmeni 3,2 %:lla (10/315) luspaterseptihoitoa saaneista potilaista, jotka sairastivat verensiirrosta riippuvaista beetatalasemiaa (lumelääkettä saaneista 0,0 %:lla). Viisi tapahtumaa oli asteen 1–2 tasoisia, neljä asteen 3 tasoisia ja yksi asteen 4 tasoinen. Kolmen potilaan hoito keskeytettiin ekstramedullaariseen hematopoieesiin liittyvien kasvaintyyppisten massojen takia. Ks. kohta 4.4.

Ekstramedullaariseen hematopoieesiin liittyviä kasvaintyyppisiä massoja ilmeni 6,3 %:lla (6/96) luspaterseptihoitoa saaneista potilaista, jotka sairastivat verensiirrosta riippumatonta beetatalasemiaa (lumelääkettä saaneista 2,0 %:lla). Suurimmalla osalla potilaista (5/6) tapahtumat olivat asteen 2 tasoisia ja yhdellä asteen 1 tasoinen. Yhden potilaan hoito lopetettiin ekstramedullaariseen hematopoieesiin liittyvien kasvaintyyppisten massojen takia. Ekstramedullaariseen hematopoieesiin liittyviä kasvaintyyppisiä massoja havaittiin tutkimuksen avoimen vaiheen aikana vielä kahdella potilaalla eli yhteensä 6,0 %:lla (8/134). Suurin osa tapahtumista (7/8) oli asteen 1–2 tapahtumia ja hoidettavissa normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Luspaterseptihoitoa jatkettiin kuudella potilaalla kahdeksasta tapahtuman alkamisen jälkeen. Ks. kohta 4.4.

Ekstramedullaariseen hematopoieesiin liittyviä kasvaintyyppisiä massoja voi ilmetä myös

pitkäaikaisen luspaterseptihoidon jälkeen (eli 96 viikon hoidon jälkeen).

Selkäytimen puristustila

Selkäytimen puristustilaa tai ekstramedullaariseen hematopoieesiin liittyvien kasvaintyyppisten massojen aiheuttamia oireita ilmeni 1,9 %:lla (6/315) luspaterseptihoitoa saaneista potilaista (lumelääkettä saaneista 0,0 %:lla), jotka sairastivat verensiirroista riippuvaista beetatalasemiaa. Neljän potilaan hoito lopetettiin asteen ≥ 3 selkäytimen puristustilan oireiden vuoksi.

Ekstramedullaariseen hematopoieesiin liittyvien kasvaintyyppisten massojen aiheuttamaa selkäytimen puristustilaa ilmeni 1,0 %:lla (1/96) luspaterseptihoitoa saaneista potilaista, jotka sairastivat verensiirroista riippumatonta beetatalasemiaa ja joilla oli anamneesissa ekstramedullaariseen hematopoieesiin liittyviä kasvaintyyppisiä massoja (lumelääkettä saaneista 0,0 %:lla). Tämän potilaan hoito lopetettiin asteen 4 selkäytimen puristustilan vuoksi. Ks. kohta 4.4.

Traumaattinen murtuma

Traumaattisia murtumia ilmeni yhdellä (0,4 %:lla) luspaterseptihoitoa saaneella verensiirroista riippuvaista beetatalasemiaa sairastavalla potilaalla (lumelääkettä saaneista 0,0 %:lla).

Traumaattisia murtumia ilmeni kahdeksalla (8,3 %:lla) luspaterseptihoitoa saaneella verensiirroista riippumatonta beetatalasemiaa sairastavalla potilaalla (lumelääkettä saaneista 2,0 %:lla). Neljällä luspaterseptihoitoa saaneella potilaalla (4,2 %:lla) ja yhdellä lumelääkettä saaneella potilaalla (2,0 %:lla) ilmoitettiin asteen ≥ 3 tapahtumia.

Immunogeenisuus

Myelodysplastisen oireyhtymän kliinisissä tutkimuksissa analyysi 395 myelodysplastista oireyhtymää sairastavasta potilaasta, jotka saivat luspaterseptihoitoa ja jotka olivat arvioitavissa luspaterseptivasta-aineiden esiintymisen osalta, osoitti, että 36 (9,1 %:n) potilaan testitulokset olivat positiivisia hoitoon liittyvien luspaterseptivasta-aineiden osalta, mukaan lukien 18 (4,6 %) potilasta, joilla oli luspaterseptia neutraloivia vasta-aineita.

Verensiirroista riippuvaisen ja verensiirroista riippumattoman beetatalasemian kliinisissä tutkimuksissa analyysi 380 beetatalasemiaa sairastavasta potilaasta, jotka saivat luspaterseptihoitoa ja jotka olivat arvioitavissa luspaterseptivasta-aineiden esiintymisen osalta, osoitti, että 7:n (1,84 %:n) potilaan testitulokset olivat positiivisia hoitoon liittyvien luspaterseptivasta-aineiden osalta, mukaan lukien 5 (1,3 %) potilasta, joilla oli luspaterseptia neutraloivia vasta-aineita.

Luspaterseptin pitoisuus seerumissa oli taipuvainen vähenemään luspaterseptivasta-aineiden esiintyessä. Vaikea-asteisia systeemisiä yliherkkyysoireita ei ole raportoitu potilailla, joilla on luspaterseptivasta-aineita. Yliherkkyysoireiden tai injektiokohdan reaktioiden ja luspaterseptivasta-aineiden esiintymisen välillä ei ollut yhteyttä. Potilailla, joilla oli hoitoon liittyviä luspaterseptivasta-aineita, oli suurempi todennäköisyys saada vakava hoitoon liittyvä haittatapahtuma (69,4 % [25/36] potilailla, joilla oli luspaterseptivasta-aineita, vs. 45,7 % [164/359] potilailla, joilla ei ollut luspaterseptivasta-aineita) tai asteen 3 tai 4 hoitoon liittyvä haittatapahtuma (77,8 % [28/36] potilailla, joilla oli luspaterseptivasta-aineita, vs. 56,8 % [204/359] potilailla, joilla ei ollut luspaterseptivasta-aineita) verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut luspaterseptivasta-aineita verensiirroista riippuvaista myelodysplastista oireyhtymää sairastavien ryhmässä.

Muut erityisryhmät

Myelodysplastista oireyhtymää sairastavat potilaat, joilla ei ole rengassideroblasteja (RS-)
Potilaat, joilla ei ole rengassideroblasteja (RS-), saavat todennäköisemmin vakavia haittatapahtumia, asteen 5 hoitoon liittyviä haittatapahtumia tai hoidon lopettamiseen tai annoksen pienentämiseen johtavia haittatapahtumia verrattuna potilaisiin, joilla on rengassideroblasteja (RS+). ACE-536-MDS-002-tutkimuksen molemmissa tutkimushaaroissa potilailla, joilla ei ollut rengassideroblasteja (RS-), ilmeni enemmän tiettyjä haittavaikutuksia kuin potilailla, joilla oli rengassideroblasteja (RS+). Kun luspaterseptihaaran RS-alaryhmiä verrattiin, potilailla, joilla ei ole rengassideroblasteja (alaryhmä RS-), ilmeni useammin asteniaa, pahoinvointia, oksentelua, hengenahdistusta, yskää, tromboembolisia

tapahtumia, alaniiniaminotransferaasin nousua, aspartaattiaminotransferaasin nousua ja trombosytopeniaa.

Myelodysplastista oireyhtymää sairastavat potilaat, joiden SF3B1-geenin mutaatiostatus on mutatoitumaton

Potilaat, joiden SF3B1-geenin mutaatiostatus on mutatoitumaton, saavat todennäköisemmin asteen 3 tai 4 hoitoon liittyviä haittatapahtumia, vakavia haittatapahtumia, asteen 5 hoitoon liittyviä haittatapahtumia ja hoidon lopettamiseen, annoksen pienentämiseen tai annostelun keskeyttämiseen johtavia haittatapahtumia verrattuna potilaisiin, joiden SF3B1-geenin mutaatiostatus on mutatoitunut. Tunnettuja luspaterseptin haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys oli ≥ 3 % suurempi kuin luspaterseptihaaran mutatoitumattoman SF3B1-geenin alaryhmässä, olivat oksentelu, hengenahdistus ja hypertensio.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Luspaterseptin yliannostus voi nostaa hemoglobiiniarvoja halutun pitoisuuden yläpuolelle. Yliannostuksen tapauksessa luspaterseptihoitoa on viivästettävä, kunnes hemoglobiiniarvo on ≤ 110 g/l.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Anemialääkkeet, muut anemialääkkeet, ATC-koodi: B03XA06.

Vaikutusmekanismi

Luspatersepti, erytroidista maturaatiota edistävä aine, on rekombinantti fuusioproteiini, joka sitoo valikoituja transformoivan kasvutekijä- β :n (TGF- β) superperheen ligandeja. Kiinnittymällä tiettyihin endogeenisiin ligandeihin (esim. GDF-11, aktiviini B) luspatersepti estää Smad2/3-signaaloinnin, saaden aikaan erytroidista maturaatiota myöhäisvaiheen erytroidisten prekursorien (normoblastien) kasvun ja erilaistumisen kautta luuytimessä, mikä palauttaa toimivan erytrocytopoiesin. Smad2/3-signaali on epänormaalin suurta tautimalleissa, joiden ominaispiirteensä on tehoton erytropoiesi, eli myelodysplastisessa oireyhtymässä ja β -talassemiaassa, sekä myelodysplastista oireyhtymää sairastavien potilaiden luuytimessä.

Somaattiset mutaatiot myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla

Luspatersepti osoitti kliinistä hyötyä ja paremmuutta epoetiini alfaan nähden useissa genomimutaatioissa, joita havaitaan usein matalan riskin myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla, lukuun ottamatta CBL-geenin mutaatioita.

Kliininen teho ja turvallisuus

Myelodysplastiset oireyhtymät

Luspaterseptin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa, satunnaistetussa, vaikuttavalla aineella kontrolloidussa vaiheen 3 COMMANDS (ACE-536-MDS-002) -monikeskustutkimuksessa. Luspaterseptia verrattiin epoetiini alfaan potilailla, joilla oli International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R) -pisteytysjärjestelmän mukaisesti arvioituna erittäin matalan, matalan tai keskisuuren riskin myelodysplastisesta oireyhtymästä johtuva anemia tai myelodysplastisia/myeloproliferatiivisia kasvaimia, joihin liittyi rengassideroblasteja ja trombosytoosi (MDS/MPN RS-T) ja jotka tarvitsivat punasolusiirtoja ja eivät olleet saaneet ESA-hoitoa

(endogeeninen erytropoietiinitaso [sEPO] < 500 U/l). Tutkimukseen soveltuvien potilaiden oli pitänyt saada vahvistetusti 2–6 punasoluyksikköä / 8 viikkoa vähintään kahdeksan viikon ajan välittömästi ennen satunnaistamista. Potilaat, joilla oli kromosomi 5q:n deleetion (del5q) sisältävä myelodysplastinen oireyhtymä, poissuljettiin tutkimuksesta.

Potilaita hoidettiin vähintään 24 viikon ajan, paitsi jos potilaalla ilmeni kohtuutonta toksisuutta, potilas perui suostumuksensa tai jos jokin muu hoidon keskeyttämisen kriteeri täyttyi. Hoitoa jatkettiin 24 viikon jälkeenkin, jos hoidosta oli kliinistä hyötyä (määritelty punasolusiirtojen vähentymiseksi ≥ 2 punasoluyksiköllä [pRBC]/8 viikkoa lähtötasoon verrattuna) eikä tauti edennyt. Näiden arviointien tulosten perusteella potilaiden hoito joko keskeytettiin ja he jatkoivat hoidon jälkeiselle seurantajaksoille tai potilaat jatkoivat hoitoa avoimessa vaiheessa (luspaterseptillä tai epoetiini alfalla) sen ajanjakson, jolloin edellä mainitut kriteerit täyttyivät tai potilaalla ilmeni kohtuutonta toksisuutta, potilas perui suostumuksensa tai jokin muu hoidon lopettamisen kriteeri täyttyi.

Yhteensä 363 potilaista satunnaistettiin saamaan ihon alle joko 1,0 mg/kg luspaterseptia kolmen viikon välein (n = 182) tai 450 U/kg epoetiini alfaa (n = 181) kerran viikossa. Satunnaistaminen ositettiin lähtötilanteen punasolusiirtotarpeen, RS-statuksen ja seerumin endogeenisen erytropoietiiniipitoisuuden (sEPO) mukaan. Luspaterseptin annosta voitiin nostaa kahdesti (1,33 mg:aan/kg ja 1,75 mg:aan/kg). Jos haittavaikutuksia ilmeni, annosta ei nostettu tai annosta pienennettiin; jos hemoglobiinipitoisuus nousi ≥ 20 g/l aiemmasta syklistä, annosta pienennettiin, ja jos hemoglobiinipitoisuus oli ennen annosta ≥ 120 g/l, annos pidettiin samalla tasolla. Kaikki potilaat saivat parasta tukihoidoa, joka sisälsi punasolusiirtoja, antibioottihoitoa, antiviraalista hoitoa ja antifungaalista hoitoa sekä ravitsemustukea tarpeen mukaan. Tässä tutkimuksessa parhaaseen tukihoidoon ei kuulunut ESA-hoitoa tutkimushoidon ulkopuolella. ACE-536-MDS-002-tutkimuksen myelodysplastista oireyhtymää sairastavien potilaiden tärkeimmät lähtötilanteen sairauden ominaisuudet on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 8: Lähtötilanteen demografiset tiedot ja sairauden ominaisuudet myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla tutkimuksessa ACE-536-MDS-002

	Luspatersepti (N = 182)	Epoetiini alfa (N = 181)
Demografiset tiedot		
Ikä^a (vuotta)		
Mediaani (minimi, maksimi)	74 (46; 93)	74 (31; 91)
Ikäluokat, n (%)		
≤ 64 vuotta	27 (14,8)	25 (13,8)
65–74 vuotta	68 (37,4)	66 (36,5)
≥ 75 vuotta	87 (47,8)	90 (49,7)
Sukupuoli, n (%)		
Mies	109 (59,9)	92 (50,8)
Nainen	73 (40,1)	89 (49,2)
Rotu, n (%)		
Aasialainen	19 (10,4)	25 (13,8)
Musta	2 (1,1)	0
Valkoinen	146 (80,2)	143 (79)
Ei kerätty tai raportoitu	15 (8,2)	13 (7,2)
Sairauden ominaisuudet		
Hemoglobiini (g/l), n (%)^b		
Mediaani (minimi, maksimi)	78,0 (47; 92)	78,0 (45; 102)
Aika alkuperäisestä MDS-diagnoosista (kuukautta)^c		
Mediaani	7,97	5,13
Seerumin EPO (U/l) -luokat, n (%)^d		
≤ 200	145 (79,7)	144 (79,6)
> 200	37 (20,3)	37 (20,4)
Mediaani, seerumin EPO	77,245	85,370

	Luspatersepti (N = 182)	Epoetiini alfa (N = 181)
Seerumin ferritiini (µg/l) Mediaani (min, max)	623,00 (12,4; 3170,0)	650,00 (39,4; 6960,5)
Lähtötilanteen punasolusiirtotarve / 8 viikkoa^e (pRBC-yksikköä), n (%)		
< 4 yksikköä	118 (64,8)	111 (61,3)
≥ 4 yksikköä	64 (35,2)	70 (38,7)
Lähtötilanteen MDS-luokitus WHO 2016 -kriteerien mukaan, n (%)		
MDS-SLD	1 (0,5)	4 (2,2)
MDS-MLD	50 (27,5)	47 (26,0)
MDS-RS-SLD	2 (1,1)	6 (3,3)
MDS-RS-MLD	127 (69,8)	118 (65,2)
MDS/MPN-RS-T	2 (1,1)	5 (2,8)
Puuttuva	0	1 (0,6)
IPSS-R-luokituksen riskiluokka, n (%)		
Hyvin matala	16 (8,8)	17 (9,4)
Matala	130 (71,4)	133 (73,5)
Keskisuuri	34 (18,7)	29 (16,0)
Muu / puuttuva	2 (1,1)	2 (1,1)
Rengassideroplastistatus (WHO:n kriteerien mukaan), n (%)		
RS+	133 (73,1)	130 (71,8)
RS-	49 (26,9)	50 (27,6)
Puuttuva	0	1 (0,6)
SF3B1-mutaatiostatus, n (%)		
Mutatoitunut	114 (62,6)	101 (55,8)
Mutatoimaton	65 (35,7)	72 (39,8)
Puuttuva	3 (1,6)	8 (4,4)

IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised; MDS-SLD = myelodysplastinen oireyhtymä, jossa yhden linjan dysplasia; MDS-MLD = myelodysplastinen oireyhtymä, jossa monilinjainen dysplasia; MDS-RS-SLD = myelodysplastinen oireyhtymä, jossa yhden linjan dysplasia ja johon liittyy rengassideroblasteja; MDS-RS-MLD = myelodysplastinen oireyhtymä, jossa monilinjainen dysplasia ja johon liittyy rengassideroblasteja; MDS/MPN-RS-T = myelodysplastisia/myeloproliferatiivisia kasvaimia, joihin liittyy rengassideroblasteja ja trombosytoosia; RS+ = tautiin liittyy rengassideroblasteja; RS- = tautiin ei liity rengassideroblasteja; SF3B1 = "Splicing Factor 3B Subunit 1A", myelodysplastiseen oireyhtymään liittyvä geeni

^a Ikä laskettiin suostumusasiakirjan allekirjoituspäivämäärän perusteella.

^b Kun oli käytetty 14/3 päivän sääntöä (tämän säännön mukaan voidaan käyttää ainoastaan niitä hemoglobiiniarvoja, jotka on mitattu vähintään 14 vuorokautta verensiirron jälkeen, ellei potilaalle tehdä toista verensiirtoa 3 vuorokauden kuluessa hemoglobiiniarvon määrittämisestä; jos potilaalle tehdään verensiirto 3 vuorokauden kuluessa hemoglobiiniarvon määrittämisestä, käytetään tätä hemoglobiiniarvoa, vaikka se on mitattu < 14 vuorokautta edellisen verensiirron jälkeen), lähtötilanteen hemoglobiini (teho) määritettiin alhaisimmaksi hemoglobiiniarvoksi, joka oli saatu paikallisesta laboratoriorista tai keskuslaboratoriorista, tai verensiirtotiedoista ennen verensiirtoa saaduksi hemoglobiiniarvoksi, joka on mitattu verensiirtoa edeltävän 35 vuorokauden aikana ennen ensimmäistä tutkimuslääkeannosta, jos ko. tieto on saatavilla.

^c Kuukausien määrä alkuperäisen diagnoosin päivämäärästä suostumusasiakirjan allekirjoituspäivämäärään.

^d EPO-lähtötasoksi määriteltiin korkein EPO-arvo 35 vuorokauden ajalta ennen ensimmäistä tutkimuslääkeannosta.

^e Kerätty 8 viikon aikana ennen satunnaistamista.

Tehoa koskevien tulosten yhteenveto on esitetty alla.

Taulukko 9: Tehoa koskevat tulokset myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla ACE-536-MDS-002-tutkimuksessa

Päätetapahtuma	Luspatersepti (N = 182)	Epoetiini alfa (N = 181)
Ensisijainen päätetapahtuma		
<ul style="list-style-type: none"> Riippumattomuus punasolusiirroista 12 viikkoa ja samanaikainen hemoglobiinin keskimääräinen nousu ≥ 15 g/l 		

(viikot 1-24)		
Vasteen saaneiden määrä (%) (95 %:n luottamusväli)	110 (60,4) (52,9; 67,6)	63 (34,8) (27,9; 42,2)
Yleinen riskin ero (95 %:n luottamusväli) ^a	25,4 (15,8; 35,0)	
p-arvo	< 0,0001	
Ristitulosuhde (95 %:n luottamusväli) ^a	3,1 (2,0; 4,8)	
Toissijaiset päätetapahtumat		
• HI-E IWG:n kriteerien mukaan ≥ 8 viikkoa (viikot 1–24)^b		
Vasteen saaneiden määrä (%) (95 %:n luottamusväli)	135 (74,2) (67,2; 80,4)	96 (53,0) (45,5; 60,5)
Yleinen riskin ero (95 %:n luottamusväli) ^a	21,5 (12,2; 30,7)	
p-arvo	< 0,0001	
Ristitulosuhde (95 %:n luottamusväli) ^a	2,8 (1,8; 4,5)	
• Riippumattomuus punasolusiiirroista 24 viikkoa (viikot 1–24)		
Vasteen saaneiden määrä (%) (95 %:n luottamusväli)	87 (47,8) (40,4; 55,3)	56 (30,9) (24,3; 38,2)
Yleinen riskin ero (95 %:n luottamusväli) ^a	16,3 (7,1; 25,4)	
p-arvo	0,0003	
Ristitulosuhde (95 %:n luottamusväli) ^a	2,3 (1,4; 3,7)	
• Riippumattomuus punasolusiiirroista ≥ 24 viikkoa (viikot 1–48)		
	163	167
Vasteen saaneiden määrä (%) (95 %:n luottamusväli)	99 (60,7) (52,8; 68,3)	66 (39,5) (32,1; 47,4)
Yleinen riskin ero (95 %:n luottamusväli) ^a	20,7 (10,8; 30,6)	
p-arvo	p < 0,0001 ^c	
Ristitulosuhde (95 %:n luottamusväli) ^a	2,6 (1,6; 4,3)	

^a Perustuu Cochran–Mantel–Haenszel-testiin, joka on ositettu lähtötason punasolusiiirtotarpeen (< 4, ≥ 4 pRBC-yksikköä), RS-statuksen (RS+, RS-) ja sEPO-pitoisuuden (≤ 200, > 200 U/l) mukaan. 1-tahoinen p-arvo esitetään.

^b HI-E = hematologinen kohentuminen– erytroidinen. Se osuus potilaista, joka saavuttaa International Working Groupin (IWG) 2006 HI-E-kriteerien mukaisen kohentumisen, joka säilyy 56 perättäisen vuorokauden ajan hoitajakson aikana. Potilailla, joiden lähtötilanteen punasolusiiirtotarve oli ≥ 4 yksikköä/8 viikkoa, HI-E:ksi määritettiin punasolusiiirtotarpeen pieneneminen vähintään 4 yksiköllä/8 viikkoa. Potilailla, joiden lähtötilanteen punasolusiiirtotarve oli < 4 yksikköä/8 viikkoa, HI-E:ksi määritettiin hemoglobiinin keskimääräinen nousu ≥ 15 g/l 8 viikon aikana ilman punasolusiiirtoja.

^c Nimellinen p-arvo.

Luspaterseptin hoitoteho punasolusiiirroista riippumattomuuden osalta ≥ 12 viikon kohdalla ja hemoglobiinipitoisuuden nousun ≥ 15 g/l suhteen oli parempi kuin epoetiini alfalla kaikissa kliinisesti merkittävässä lähtötilanteen demografisissa ryhmissä ja useimmissa sairauden ominaisuuksien alaryhmissä, lukuun ottamatta potilaita, joilla ei ollut rengassideroblasteja: tässä ryhmässä luspaterseptin hoitoteho oli verrattavissa epoetiini alfan hoitotehoon.

Myelodysplastiset oireyhtymät potilailla, jotka eivät saa vastetta ESA-hoitoon tai joilla on intoleranssi ESA-hoidolle

Luspaterseptin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa MEDALIST (ACE-536-MDS-001) aikuispotilailla, joilla oli anemia, joka edellytti punasolusiiirtoja (≥ 2 yksikköä/8 viikkoa) johtuen IPSS-R-pisteytysjärjestelmän mukaisesti arvioituna erittäin matalan, matalan tai keskisuuren riskin myelodysplastisesta oireyhtymästä, ja joilla oli rengassideroblasteja (≥ 15 %). Potilaat, joilla oli kromosomi 5q:n deleetio (del5q) sisältävä myelodysplastinen oireyhtymä tai joilla ei ollut rengassideroblasteja (RS-), poissuljettiin tutkimuksesta. Potilaiden oli pitänyt saada joko aiemmin ESA-hoitoa riittämättömällä hoitovasteella, olla soveltumattomia ESA-hoitoon (heidän määriteltiin

jäävän todennäköisesti ilman vastetta ESA-hoitoon seerumin erytropoietiiniarvon ollessa > 200 U/l) tai heillä piti olla intoleranssi ESA-hoidolle.

Molempien hoitohaarojen potilaita hoidettiin 24 viikon ajan, ja sen jälkeen heidän hoitonsa jatkui, jos heillä todettiin kliinistä hyötyä eikä heidän sairautensa ollut edennyt. Tutkimuksen sokkoutus purettiin analyyseja varten, kun kaikki potilaat olivat saaneet vähintään 48 viikon pituisen hoidon tai lopettaneet hoidon.

Yhteensä 229 potilasta satunnaistettiin saamaan luspaterseptia 1,0 mg/kg (N = 153) tai lumelääkettä (N = 76) ihon alle kolmen viikon välein. Yhteensä 128 (83,7 %) luspaterseptia saaneista potilaista ja 68 (89,5 %) lumelääkettä saaneista potilaista suoritti loppuun 24 viikon pituisen hoidon. Yhteensä 78 (51 %) luspaterseptia saaneista potilaista ja 12 (15,8 %) lumelääkettä saaneista potilaista suoritti loppuun 48 viikon pituisen hoidon. Annoksen titraus enintään 1,75 mg:aan/kg oli sallittua. Annosta voitiin viivästyttää tai alentaa hemoglobiinitason perusteella. Kaikki potilaat soveltuivat saamaan parasta tukihoidtoa, joka sisälsi punasolusiirtoja, rautaa kelatoivia aineita, antibioottihoitoa, antiviraalista hoitoa ja antifungaalista hoitoa sekä ravitsemustukea tarpeen mukaan. ACE-536-MDS-001-tutkimuksen myelodysplastista oireyhtymää sairastavien potilaiden tärkeimmät lähtötilanteen sairauden ominaisuudet on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10: Lähtötilanteen demografiset tiedot ja sairauden ominaisuudet myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla, joilla oli < 5 % blasteja luuytimessä tutkimuksessa ACE-536-MDS-001

	Luspatersepti (N = 153)	Lumelääke (N = 76)
Demografiset tiedot		
Ikä^a (vuotta) Mediaani (minimi, maksimi)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
Ikäluokat, n (%)		
< 64 vuotta	29 (19,0)	16 (21,1)
65–74 vuotta	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75 vuotta	52 (34,0)	31 (40,8)
Sukupuoli, n (%)		
Mies	94 (61,4)	50 (65,8)
Nainen	59 (38,6)	26 (34,2)
Rotu, n (%)		
Musta	1 (0,7)	0 (0,0)
Valkoinen	107 (69,9)	51 (67,1)
Ei kerätty tai raportoitu	44 (28,8)	24 (31,6)
Muu	1 (0,7)	1 (1,3)
Sairauden ominaisuudet		
Seerumin EPO (U/l) -luokat^b, n (%)		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
200–500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Puuttuva	1 (0,7)	0
Seerumin ferritiini (µg/l) Mediaani (minimi, maksimi)	1089,2 (64, 5968)	1122,1 (165, 5849)
IPSS-R-luokituksen riskiluokka, n (%)		
Hyvin matala	18 (11,8)	6 (7,9)
Matala	109 (71,2)	57 (75,0)
Keskisuuri	25 (16,3)	13 (17,1)
Muu	1 (0,7)	0

	Luspatersepti (N = 153)	Lumelääke (N = 76)
Lähtötilanteen punasolusiirtotarve / 8 viikkoa, n (%)^c		
≥ 6 yksikköä	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 ja < 8 yksikköä	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 ja < 12 yksikköä	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 yksikköä	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 yksikköä	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 ja < 6 yksikköä	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 yksikköä	46 (30,1)	20 (26,3)
Hemoglobiini^d (g/l)		
Mediaani (minimi, maksimi)	76 (60, 100)	76 (50, 90)
SF3B1, n (%)		
Mutatoitunut	149 (92,2)	65 (85,5)
Mutatoitumaton	12 (7,8)	10 (13,2)
Puuttuva	0	1 (1,3)

EPO = erytropoietini; IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised

^a Ikä laskettiin suostumusasiakirjan allekirjoituspäivämäärän perusteella.

^b EPO-lähtötasoksi määriteltiin korkein EPO-arvo 35 vuorokauden sisällä ensimmäisestä tutkimuslääkeannoksesta.

^c Kerätty 16 viikon aikana ennen satunnaistamista.

^d Lähtötilanteen hemoglobiini määritettiin viimeisenä arvona, joka mitattiin tutkimuslääkevalmisteen ensimmäisen annoksen antamispäivänä tai sitä ennen. Kun 14/3 päivän sääntöä oli käytetty, lähtötilanteen hemoglobiini määritettiin alhaisimmaksi hemoglobiiniarvoksi, joka oli 35 päivän aikana ensimmäisestä tutkimuslääkevalmisteen annoksesta tai sitä ennen.

Tehoa koskevien tulosten yhteenveto on esitetty alla.

Taulukko 11: Tehoa koskevat tulokset myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla ACE-536-MDS-001-tutkimuksessa

Päätetapahtuma	Luspatersepti (N = 153)	Lumelääke (N = 76)
Ensisijainen päätetapahtuma		
• Riippumattomuus punasolusirroista ≥ 8 viikkoa (viikot 1–24) Vasteen saaneiden määrä (%)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Yleinen riskin ero vasteosuudessa (95 %:n luottamusväli)	24,56 (14,48; 34,64)	
Ristitulosuhde (95 %:n luottamusväli) ^a	5,065 (2,278; 11,259)	
p-arvo ^a	< 0,0001	
Toissijaiset päätetapahtumat		
• Riippumattomuus punasolusirroista ≥ 12 viikkoa (viikot 1–24) Vasteen saaneiden määrä (%)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Yleinen riskin ero vasteosuudessa (95 %:n luottamusväli)	20,00 (10,92; 29,08)	
Ristitulosuhde (95 %:n luottamusväli) ^a	5,071 (2,002; 12,844)	
p-arvo ^a	0,0002	
• Riippumattomuus punasolusirroista ≥ 12 viikkoa (viikot 1–48) Vasteen saaneiden määrä (%) ^b	51 (33,3)	11 (9,8)
• Yleinen riskin ero vasteosuudessa (95 %:n luottamusväli)	21,37 (11,23; 31,51)	
Ristitulosuhde (95 %:n luottamusväli) ^a	4,045 (1,827; 8,956)	
p-arvo ^a	0,0003	

Päätetapahtuma	Luspatersepti (N = 153)	Lumelääke (N = 76)
Verensiirtotapahtuman esiintymistiheys^c		
• Viikot 1–24 Verensiirtojen aikavälikuorma (95 %:n luottamusväli)	6,26 (5,56, 7,05)	9,20 (7,98, 10,60)
Suhteellinen riski lumelääkkeeseen verrattuna	0,68 (0,58, 0,80)	
• Viikot 25–48 Verensiirtojen aikavälikuorma (95 %:n luottamusväli)	6,27 (5,47, 7,19)	8,72 (7,40, 10,28)
Suhteellinen riski lumelääkkeeseen verrattuna	0,72 (0,60, 0,86)	
Punasolusiirtokyksiköt^c		
• Viikot 1–24 Lähtötason punasolusiirtotarve < 6 yksikköä 8 viikon aikana LS-keskiarvo (SE) 95 %:n luottamusväli LS-keskiarvolle	7,2 (0,58) 6,0, 8,3	12,8 (0,82) 11,1, 14,4
LS-keskiarvon erotus (SE) (luspatersepti vs. lumelääke) 95 %:n luottamusväli LS-keskiarvolle	-5,6 (1,01) -7,6, -3,6	
Lähtötason verensiirtokuorma < 6 yksikköä 8 viikon aikana LS-keskiarvo (SE) 95 %:n luottamusväli LS-keskiarvolle	18,9 (0,93) 17,1, 20,8	23,7 (1,32) 21,1, 26,4
LS-keskiarvon erotus (SE) (luspatersepti vs. lumelääke) 95 %:n luottamusväli LS-keskiarvolle	-4,8 (1,62) -8,0, -1,6	
• Viikot 25–48 Lähtötason verensiirtokuorma < 6 yksikköä 8 viikon aikana LS-keskiarvo (SE) 95 %:n luottamusväli LS-keskiarvolle	7,5 (0,57) 6,3, 8,6	11,8 (0,82) 10,1, 13,4
LS-keskiarvon erotus (SE) (luspatersepti vs. lumelääke) 95 %:n luottamusväli LS-keskiarvolle	-4,3 (1,00) -6,3, -2,3	
Lähtötason verensiirtokuorma < 6 yksikköä 8 viikon aikana LS-keskiarvo (SE) 95 %:n luottamusväli LS-keskiarvolle	19,6 (1,13) 17,4, 21,9	22,9 (1,60) 19,7, 26,0
LS-keskiarvon erotus (SE) (luspatersepti vs. lumelääke) 95 %:n luottamusväli LS-keskiarvolle	-3,3 (1,96) -7,1, 0,6	

^a Cochran–Mantel–Haenszel-testin mukaiset keskimääräiset lähtötason verensiirtokuormat (≥ 6 yksikköä vs. < 6 yksikköä 8 viikon aikana) sekä lähtötason IPSS-R-pisteytys (hyvin matala tai matala vs. keskisuuri).

^b Viikon 25 sairaudenarviointikäynnin jälkeen potilaat, jotka eivät enää hyötynneet hoidosta, lopettivat hoidon. Muutamat lumelääkepotilaista antoivat tietoja arviointiin myöhempanä ajankohtana luspaterseptiin verrattuna (N = 12 vs. N = 78).

^c Post-hoc-analyysi lähtötason verensiirtokuorman mukaan.

Luspaterseptihoidon vaikutuksen havaittiin olevan hyödyllinen lumelääkkeeseen verrattuna useimmissa alaryhmissä, joita analysoitiin verensiirroista riippumattomuuden osalta ≥ 12 viikon kohdalla (viikkojen 1–24 aikana), mukaan lukien potilaat, joiden lähtötason endogeeninen erytropoietiinitaso oli korkea (200–500 U/l) (23,3 % vs. 0 %, selvitysanalyysi).

Ryhmästä, joiden verensiirtokuorma oli ≥ 8 yksikköä 8 viikon aikana, on saatavilla vain rajoitettuja tietoja. Turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole määritetty potilailla, joiden verensiirtokuorma on > 12 yksikköä 8 viikon aikana.

Taulukko 12: Selvitykselliset tehokkuustulokset myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla ACE-536-MDS-001-tutkimuksessa

Päätetapahtuma	Luspatersepti (N = 153)	Lumelääke (N = 76)
mHI-E^a		
• Viikot 1–24		
Vasteen saaneiden määrä (%)	81 (52,9)	9 (11,8)
(95 %:n luottamusväli)	(44,72; 61,05)	(5,56; 21,29)
Punasolusiirtojen vähentyminen 4 yksiköllä/8 viikkoa, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Keskimääräinen hemoglobiinin nousu ≥ 15 g/l/8 viikon aikana, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• Viikot 1–48		
Vasteen saaneiden määrä (%)	90 (58,8)	13 (17,1)
(95 %:n luottamusväli)	(50,59; 66,71)	(9,43; 27,47)
Punasolusiirtojen vähentyminen 4 yksiköllä/8 viikkoa, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Keskimääräinen hemoglobiinin nousu ≥ 15 g/l/8 viikon aikana, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
Keskimääräinen seerumin ferritiinin muutos lähtötason verensiirtokuorman mukaan (ITT populaatio)		
Keskimääräinen seerumin ferritiinin muutos lähtötasoon verrattuna seerumin ferritiinin keskiarvotettujen viikkojen 9–24 tulosten mukaan ($\mu\text{g/l}$) ^b LS-keskiarvo (SE) ^b	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
95 %:n luottamusväli LS-keskiarvolle	-82,9, 102,7	71,2, 308,8
Hoidon vertailu (luspatersepti vs. lumelääke) ^c		
LS-keskiarvon erotus (SE)	-180,1 (65,81)	
95 %:n luottamusväli LS-keskiarvolle	-309,8, -50,4	

^a mHI-E = modifioitu hematologinen kohentuminen – erytroidinen. Niiden potilaiden osuus, jotka täyttivät HI-E-kriteerit International Working Group (IWG) 2006 -kriteerien mukaisesti 56 peräkkäisen vuorokauden jakson ajan indikoidun hoitajakson aikana. Potilailla, joiden lähtötilanteen punasolusiirtokuorma oli ≥ 4 yksikköä/8 viikkoa, mHI-E:n määritelmänä oli punasolusiirtojen määrän vähentyminen vähintään 4 yksiköllä/8 viikkoa. Potilailla, joiden lähtötilanteen punasolusiirtokuorma oli < 4 yksikköä/8 viikkoa, mHI-E:n määritelmänä oli keskimääräinen hemoglobiinipitoisuuden nousu ≥ 15 g/l/8 viikon aikana ilman punasolusiirtoja.

^b Jos potilaan seerumin ferritiinitasoa ei ollut lähtötason jälkeiseltä aikaväliltä, se pääteltiin lähtötason arvon mukaan.

^c Hoidon eroja ryhmien välillä vertailtiin kovarianssianalyysin avulla (mukaan lukien nominaalinen p-arvo), jossa seerumin ferritiiniarvon muutos oli itsenäinen muuttuja, hoitoryhmä (2 tasoa) tekijä ja lähtötason ferritiiniarvot kovariantteja, ja ne ositettiin keskimääräisen punasolusiirtokuorman vaatimusten (≥ 6 yksikköä vs. < 6 yksikköä punasoluja 8 viikon välein) sekä lähtötason IPSS-R-pisteytyksen mukaan (hyvin matala tai matala vs. keskiarvo).

Pisimmän punasolusiirroista riippumattomuuden ajan mediaanikesto vasteen saaneilla luspaterseptihoitohaarassa oli 30,6 viikkoa.

Yhteensä 62,1 %:lla (36/58) luspaterseptihoitoon vasteen saaneista, jotka saavuttivat riippumattomuuden punasolusiirroista ≥ 8 viikon ajaksi viikkoina 1–24, oli vähintään kaksi punasolusiirroista riippumattomuuden jaksoa analyysin hetkellä.

Verensiirroista riippuvainen beetatalasemia

Luspaterseptin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) aikuispotilailla, joilla oli verensiirroista riippuvaiseen beetatalasemiaan liittyvä anemia, joka edellytti

punasolusiirtoja (6–20 punasoluyksikköä/24 viikkoa) siten, että siirron jakso ei kestänyt > 35 vuorokautta kyseisen jakson aikana.

Sekä luspatersepti- että lumelääkehaaran potilaita hoidettiin vähintään 48 ja korkeintaan 96 viikon ajan. Sokkoutuksen purkamisen jälkeen lumelääkettä saaneet potilaat pystyivät siirtymään vaihtovuoroisesti saamaan luspaterseptia.

Yhteensä 336 aikuispotilasta satunnaistettiin saamaan luspaterseptia 1,0 mg/kg (N = 224) tai lumelääkettä (N = 112) ihon alle kolmen viikon välein. Annoksen titraus enintään 1,25 mg:aan/kg oli sallittua. Annosta voitiin viivästyttää tai alentaa hemoglobiinitasojen perusteella. Kaikki potilaat soveltuivat saamaan parasta tukihoitoa, joka sisälsi punasolusiirtoja, rautaa kelatoivia aineita, antibioottihoitoa, antiviraalista hoitoa ja antifungaalista hoitoa sekä ravitsemustukea tarpeen mukaan. Tutkimuksesta poissuljettiin ne potilaat, joilla oli hemoglobiini S/β-talassemia tai alfa (α)-talassemia tai joilla oli merkittävä elinvaurio (maksasairaus, sydänsairaus, keuhkosairaus, munuaisten vajaatoiminta). Myös potilaat, joilla oli äskettäin ollut syvä laskimotromboosi tai aivohalvaus tai jotka olivat vastikään käyttäneet ESA-, immunosuppressantti- tai hydroksiureahoitoa, suljettiin pois. ACE-536-B-THAL-001-tutkimuksen beetatalassemiapotilaiden tärkeimmät lähtötilanteen sairauden ominaisuudet on esitetty taulukossa 13.

Taulukko 13: Verensiirroista riippuvaista beetatalassemiaa sairastavien potilaiden lähtötilanteen demografiset tiedot ja sairauden ominaisuudet tutkimuksessa ACE-536-B-THAL-001

	Luspatersepti (N = 224)	Lumelääke (N = 112)
Demografiset tiedot		
Ikä (vuotta) Mediaani (minimi, maksimi)	30,0 (18, 66)	30,0 (18, 59)
Ikäluokat, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 – ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Sukupuoli, n (%)		
Mies	92 (41,1)	49 (43,8)
Nainen	132 (58,9)	63 (56,3)
Rotu, n (%)		
Aasialainen	81 (36,2)	36 (32,1)
Musta	1 (0,4)	0
Valkoinen	122 (54,5)	60 (53,6)
Ei kerätty tai raportoitu	5 (2,2)	5 (4,5)
Muu	15 (6,7)	11 (9,8)
Sairauden ominaisuudet		
Verensiirtoa edeltävä hemoglobiiniraja^a, 12 viikon seuranta (g/l) Mediaani (minimi, maksimi)	9,30 (4,6; 11,4)	9,14 (6,2; 11,5)
Lähtötilanteen verensiirtokuorma 12 viikkoa Mediaani (minimi, maksimi) (yksikköä/12 viikkoa) (viikko -12 – päivä 1)	6,12 (3,0; 14,0)	6,27 (3,0; 12,0)
β-talassemian geenimutaatioryhmittely, n (%)		
β0/β0	68 (30,4)	35 (31,3)
Non-β0/β0	155 (69,2)	77 (68,8)
Puuttuva ^b	1 (0,4)	0

^a 12 viikon verensiirtoa edeltävä raja on määritetty kaikkia merkittäviä verensiirtoja edeltävien hemoglobiiniarvojen keskiarvona potilaalle edeltävien 12 viikon aikana ennen syklin 1 päivää 1.

^b ”Puuttuva”-kategoria sisältää populaatiossa olevat potilaat, joilla ei ollut tulosta luetellussa parametrissa.

Tutkimuksen sokkoutus purettiin analyysija varten, kun kaikki potilaat olivat saaneet vähintään 48 viikon pituisen hoidon tai lopettaneet hoidon.

Tehoa koskevien tulosten yhteenveto on esitetty alla.

Taulukko 14: Tehoa koskevat tulokset verensiirroista riippuvaista beetatalassemiaa sairastavilla potilailla tutkimuksessa ACE-536-B-THAL-001

Päätetapahtuma	Luspatersepti (N = 224)	Lumelääke (N = 112)
<i>Ensisijainen päätetapahtuma</i>		
Punasolusiirtokuorman vähentyminen lähtötilanteesta ≥ 33 %:lla siten, että se väheni vähintään 2 yksiköllä 12 peräkkäisen viikon ajan verrattuna hoitoa edeltäneeseen 12 viikon jaksoon		
Viikot 13–24	47 (21,0)	5 (4,5)
Ero suhteellisissa osuuksissa (95 %:n luottamusväli) ^a	16,5 (10,0; 23,1)	
p-arvo ^b	< 0,0001	
<i>Toissijaiset päätetapahtumat</i>		
Viikot 37–48	44 (19,6)	4 (3,6)
Ero suhteellisissa osuuksissa (95 %:n luottamusväli) ^a	16,1 (9,8; 22,3)	
p-arvo ^b	< 0,0001	
Punasolusiirtokuorman vähentyminen lähtötilanteesta ≥ 50 %:lla siten, että se väheni vähintään 2 yksiköllä 12 peräkkäisen viikon ajan verrattuna hoitoa edeltäneeseen 12 viikon jaksoon		
Viikot 13–24	16 (7,1)	2 (1,8)
Ero suhteellisissa osuuksissa (95 %:n luottamusväli) ^a	5,4 (1,2; 9,5)	
p-arvo ^b	0,0402	
Viikot 37–48	23 (10,3)	1 (0,9)
Ero suhteellisissa osuuksissa (95 %:n luottamusväli) ^a	9,4 (5,0; 13,7)	
p-arvo ^b	0,0017	

^a Suhteellisten osuuksien ero (luspatersepti + paras standardihoito – lumelääke + paras standardihoito) ja 95 %:n luottamusvälit arvioitiin ehdottomalla tarkalla testillä (unconditional exact test).

^b Cochran Mantel-Haenszel-testistä peräisin oleva p-arvo on ositettu maantieteellisen alueen perusteella.

Taulukko 15: Tehoa koskevat selvitystulokset verensiirroista riippuvaista beetatalasemiaa sairastavilla potilailla tutkimuksessa ACE-536-B-THAL-001

Päätetapahtuma	Luspatersepti (N = 224)	Lumelääke (N = 112)
≥ 33 %:n alenema lähtötilanteen punasolusiirtokuormasta ja vähintään 2 yksikköä vähemmän 12 peräkkäisen viikon aikana verrattuna 12 viikon jaksoon ennen hoitoa		
Mitkä tahansa peräkkäiset 12 viikkoa*	173 (77,2)	39 (34,8)
Ero suhteellisissa osuuksissa (95 %:n luottamusväli) ^a	42,4 (31,5; 52,5)	
Mitkä tahansa peräkkäiset 24 viikkoa*	116 (51,8)	3 (2,7)
Ero suhteellisissa osuuksissa (95 %:n luottamusväli) ^a	49,1 (41,3; 56,2)	
≥ 50 %:n alenema lähtötilanteen punasolusiirtokuormasta ja vähintään 2 yksikköä vähemmän 12 peräkkäisen viikon aikana verrattuna 12 jaksoon ennen hoitoa		
Mitkä tahansa peräkkäiset 12 viikkoa*	112 (50,0)	9 (8,0)
Ero suhteellisissa osuuksissa (95 %:n luottamusväli) ^a	42,0 (32,7; 49,9)	
Mitkä tahansa peräkkäiset 24 viikkoa*	53 (23,7)	1 (0,9)
Ero suhteellisissa osuuksissa (95 %:n luottamusväli) ^a	22,8 (16,5; 29,1)	
Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvon muutos lähtötilanteeseen verrattuna verensiirtokuormassa (punasoluyksikköjä 48 viikon aikana)		
Viikot 1–48		
LS-keskiarvo	-4,69	+1,17
LS-keskiarvo erotukselle (luspatersepti/lumelääke) (95 %:n luottamusväli) ^b	-5,86 (-7,04; -4,68)	
Viikot 49–96		
LS-keskiarvo	-5,43	+1,80
LS-keskiarvo erotukselle (luspatersepti/lumelääke) (95 %:n luottamusväli) ^b	-7,23 (-13,84; -0,62)	

^a Suhteellisten osuuksien ero (luspatersepti + paras standardihoito – lumelääke + paras standardihoito) ja 95 %:n luottamusvälit arvioitiin ehdottomalla tarkalla testillä (unconditional exact test).

^b Arviot pohjautuvat kovarianssianalysimalliin, jossa käytetään maantieteellisiä alueita ja lähtötilanteen verensiirtokuormaa kovariantteina.

* Lumelääkepotilaita arvioidaan siihen hetkeen asti, kun he siirtyvät käyttämään luspaterseptiä. Jatkuissa analyyseissä minkä tahansa 12 tai 24 peräkkäisen viikon aikana luspaterseptihoitoa ei sisällä lumelääkepotilaita, jotka ovat siirtyneet käyttämään luspaterseptiä.

Luspaterseptihaarassa seerumin ferritiinipitoisuuksien havaittiin vähentyneen keskimääräisesti lähtötilanteeseen nähden viikolla 48, kun taas lumelääkehaarassa niiden havaittiin nousseen (-235,56 µg/l vs. +107,03 µg/l). Pienimpien neliösummien keskiarvon mukainen hoitoero oli -342,59 µg/l (95 %:n luottamusväli: -498,30; -186,87).

Yhteensä 85 % (147/173) luspaterseptille hoitovasteen saaneista, jotka saavuttivat verensiirtokuorman vähentymisen vähintään 33 %:lla minkä tahansa 12 peräkkäisten viikon jakson aikana, oli saavuttanut vähintään kaksi vastejaksoa analyysin hetkellä.

Verensiirroista riippumaton beetatalasemia

Luspaterseptin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vaiheen 2 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa BEYOND (ACE-536-B-THAL-002) aikuispotilailla, joilla oli verensiirroista riippumattomaan beetatalasemiaan liittyvä anemia (hemoglobiinipitoisuus ≤ 100 g/l).

Yhteensä 145 aikuispotilasta, jotka saivat punasolusiirtoja (0–5 punasoluyksikköä 24 viikon ajanjakson aikana ennen satunnaistamista) ja joiden hemoglobiiniarvo oli ≤ 100 g/l (määriteltiin vähintään kahden hemoglobiinimittauksen keskiarvoksi, kun mittaukset tehtiin ≥ 1 viikon välein 4 viikon sisällä ennen satunnaistamista), satunnaistettiin saamaan luspaterseptiä (N = 96) tai lumelääkettä (N = 49) ihon alle kolmen viikon välein. Potilaat ositettiin satunnaistamisessa heidän lähtötilanteen hemoglobiinitasojensa ja heidän ilmoittamiensa väsyneisyyttä ja heikkouden tunnetta (Tiredness/Weakness; T/W) koskevien, verensiirroista riippumatonta beetatalasemiaa sairastaville

potilaille tarkoitettujen, viikoittaisten hoitotulospistemäärien perusteella (non-transfusion-dependent β -thalassaemia patient-reported outcome; NTDT-PRO). Annoksen titraus 1,25 mg:aan/kg oli sallittua. Annosta voitiin viivästyttää tai alentaa hemoglobiinitason perusteella. Kaiken kaikkiaan, luspaterseptia saaneista potilaista (N = 51) 53 %:lla sekä lumelääkettä saaneista potilaista (N = 45) 92 %:lla annos nostettiin 1,25 mg:aan/kg 48 viikon hoitajakson aikana. Luspaterseptia saaneista potilaista 96 %:n altistus kesti 6 kuukautta tai pidempään ja 86 %:n 12 kuukautta tai pidempään. Yhteensä 89 (92,7 %) luspaterseptia saanutta potilasta ja 35 (71,4 %) lumelääkettä saanutta potilasta suoritti loppuun 48 viikon pituisen hoidon.

Kaikki potilaat soveltuivat saamaan parasta tukihoidoa, joka sisälsi punasolusiirtoja, rautaa kelatoivia aineita, antibioottihoitoa, antiviraalista hoitoa ja antifungaalista hoitoa sekä ravitsemustukea tarpeen mukaan. Anemian samanaikainen hoito verensiirroilla sallittiin, lääkärin harkinnan mukaan, jos potilaan hemoglobiiniarvot olivat alhaiset tai jos potilaalla oli anemiaan liittyviä oireita (kuten hoitoa vaativa hemodynamiikan tai keuhkojen toiminnan heikentyminen) tai muita sairauksia. Tutkimuksesta poissuljettiin ne potilaat, joilla oli hemoglobiini S/beetatalassemia tai alfa (α)-talassemia tai joilla oli merkittävä elinvario (maksasairaus, sydänsairaus, keuhkosairaus, munuaisten vajaatoiminta), aktiivinen hepatiitti C tai B tai HIV-infektio. Myös potilaat, joilla oli äskettäin ollut syvä laskimotromboosi tai aivohalvaus, jotka olivat vastikään käyttäneet ESA-, immunosuppressantti- tai hydroksiureaahoitoa, jotka saivat jatkuvaa antikoagulanttihoitoa tai joiden hypertensio ei ollut hallinnassa, suljettiin pois tutkimuksesta. Tutkimukseen otettiin mukaan vain vähän potilaita, joilla oli muita taustalla olevaan anemiaan liittyviä sairauksia, kuten keuhkoverenpainetauti, maksa- tai munuaissairaus tai diabetes.

ACE-536-B-THAL-002-tutkimuksen verensiirroista riippumatonta beetatalassemiaa sairastavien potilaiden (hoitoaiepopulaatio (ITT)) tärkeimmät lähtötilanteen sairauden ominaisuudet on esitetty taulukossa 16.

Taulukko 16: Verensiirroista riippumatonta beetatalassemiaa sairastavien potilaiden lähtötilanteen demografiset tiedot ja sairauden ominaisuudet tutkimuksessa ACE-536-B-THAL-002

	Hoitoaiepopulaatio (ITT)	
	Luspatersepti (N = 96)	Lumelääke (N = 49)
Demografiset tiedot		
Ikä (vuotta)		
Mediaani (minimi, maksimi)	39,5 (18; 71)	41 (19; 66)
Sukupuoli, n (%)		
Mies	40 (41,7)	23 (46,9)
Nainen	56 (58,3)	26 (53,1)
Rotu, n (%)		
Aasialainen	31 (32,3)	13 (26,5)
Valkoinen	59 (61,5)	28 (57,1)
Muu	6 (6,3)	8 (16,3)
Sairauden ominaisuudet		
Beetatalassemia-diagnosi, n (%)		
Beetatalassemia	63 (65,6)	34 (69,4)
Hemoglobiini E/beetatalassemia	28 (29,2)	11 (22,4)
Beetatalassemia yhdessä alfatalassemian kanssa	5 (5,2)	4 (8,2)
Lähtötilanteen hemoglobiinitaso^a (g/l)		
Mediaani (minimi, maksimi)	82 (53; 101)	81 (57; 101)

	Hoitoaiepopulaatio (ITT)	
	Luspatersepti (N = 96)	Lumelääke (N = 49)
Potilaat, joiden lähtötilanteen keskimääräinen hemoglobiinitaso^a (g/l), n (%) < 85	55 (57,3)	29 (59,2)
Lähtötilanteen NTDT-PRO T/W -pistemäärä^b, n (%) Mediaani (minimi, maksimi)	4,3 (0; 9,5)	4,1 (0,4; 9,5)
Lähtötilanteen NTDT-PRO T/W -pistemäärä^b, n (%) ≥ 3	66 (68,8)	35 (71,4)
Lähtötilanteen verensiirtokuorma (yksikköä/24 viikkoa) Mediaani (minimi, maksimi)	0 (0; 4)	0 (0; 4)
Perna poistettu, n (%) Kyllä	34 (35,4)	26 (53,1)
Maksan rautapitoisuus magneettikuvauksella (mg/kuivapainogramma)^c, n Mediaani (minimi, maksimi)	95 3,9 (0,8; 39,9)	47 4,1 (0,7; 28,7)
Pernan tilavuus magneettikuvauksella (cm³), n Mediaani (minimi, maksimi)	60 879,9 (276,1; 2419,0)	22 1077,0 (276,5; 2243,0)
Rautakelaatiohoito lähtötilanteessa, n (%)	28 (29,2)	16 (32,7)
Ferritiinin pitoisuus seerumissa lähtötilanteessa (µg/l)^d Mediaani (minimi, maksimi)	456,5 (30,0; 3528,0)	360,0 (40,0; 2265,0)

NTDT-PRO T/W = verensiirroista riippumatonta beetatalasemiaa sairastavien potilaiden ilmoittamien väsyneisyyttä ja heikkouden tunnetta koskeva pistemäärä.

^a Vähintään kahden hemoglobiiniarvon, jotka on mitattu keskuslaboratoriossa, keskiarvo 28 vuorokauden seurantajaksolla.

^b Lähtötilanteen määrittely: ei-puuttuvien NTDT-PRO T/W -pistemäärien keskiarvo seitsemän vuorokauden aikana ennen annosta 1 päivänä 1.

^c Maksan rautapitoisuusarvo oli joko sähköisestä potilastietojenkeraulomakkeesta (eCRF) saatu arvo tai T2*²:sta, R2*²:sta tai R2-parametristä saatu arvo riippuen siitä, mitä tekniikoita ja ohjelmistoja käytettiin maksan rautapitoisuuden mittaamiseen magneettikuvauksella.

^d Lähtötilanteen keskimääräinen ferritiinipitoisuus seerumissa laskettiin 24 viikon aikana tai viimeistään ennen annosta 1 päivänä 1. Lähtötilanteen rautakelaatiohoito laskettiin 24 viikon aikana tai viimeistään ennen annosta 1 päivänä 1.

Tehoa koskevien tulosten yhteenvedo on esitetty alla.

Taulukko 17: Tehoa koskevat tulokset verensiirroista riippumatonta beetatalasemiaa sairastavilla potilailla tutkimuksessa ACE-536-B-THAL-002

Päätetapahtuma	Hoitoaiepopulaatio (ITT)	
	Luspatersepti (N = 96)	Lumelääke (N = 49)
Ensisijainen päätetapahtuma Keskimääräisen hemoglobiinipitoisuuden suureneminen lähtötilanteesta ≥ 10 g/l yhtäjaksoisen 12 viikon ajanjakson aikana (ilman verensiirtoja)		
• Viikot 13–24 Vasteosuus ^a , n [(%) (95 %:n luottamusväli)] ^b	74 [(77,1) (67,4; 85,0)]	0,0 [(0,0) (0,0; 7,3)]
p-arvo ^c	< 0,0001	

^a Määritetty niiden potilaiden lukumääräksi, joiden hemoglobiinipitoisuus nousi lähtötilanteesta ≥ 10 g/l ilman punasolusiirtoa (≥ 2 hemoglobiinimittauksen keskiarvo, kun mittaukset tehtiin ≥ 1 viikon välein 4 viikon sisällä ennen annosta 1 päivänä 1).

^b 95 %:n luottamusväli vasteosuudelle (%) arvioitiin Clopper–Pearsonin tarkalla testillä (exact test).

^c Ristitulosuhde (luspatersepti vs. lumelääke) 95 %:n luottamusvälillä ja p-arvo arvioitiin Cochran–Mantel–Haenszelin testillä, joka osoitettiin lähtötilanteen hemoglobiinikategoriolla (< 85 vs. ≥ 85 g/l) ja lähtötilanteen NTDT-PRO T/W -pistemääräkategoriolla (≥ 3 vs. < 3), jotka määritettiin kovarianteiksi satunnaistamisessa.

Huom. Potilaat, joiden hemoglobiinipitoisuus ei ollut tiedossa viikoilla 13–24, luokiteltiin analyysissä vasteen saamattomiksi.

Keskimääräinen hemoglobiinipitoisuus suureni lähtötilanteesta ≥ 10 g/l yhtäjaksoisen 12 viikon ajanjakson aikana (ilman verensiirtoja) yhteensä 77,1 %:lla luspaterseptihoitoa saaneista potilaista (viikot 13–24). Vaikutus säilyi niillä potilailla, jotka saavuttivat hoitoviikon 144 (57,3 % potilaista).

Pediatriset potilaat

Myelodysplastiset oireyhtymät

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Reblozyl-valmisteen käytöstä myelodysplastisten oireyhtymien hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä. (Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.)

Beetatalasemia

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa Reblozyl-tutkimustulokset yhden tai useamman yli 6 vuoden ikäisten beetatalasemiapotilaiden pediatrisen potilasryhmän hoidossa. (Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.)

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla luspatersepti imeytyy hitaasti ihon alle annon jälkeen. Maksimipitoisuus (C_{max}) seerumissa havaitaan usein noin seitsemän (7) vuorokautta annon jälkeen kaikilla annostasoilla. Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulokset viittaavat siihen, että luspaterseptin imeytyminen verenkiertoon on lineaarista tutkittujen annosten alueella, eikä ihonalainen injektio kohta (olkavarsi, reisi tai vatsa) vaikuta merkittävästi imeytymiseen. Yksilöiden välinen vaihtelu AUC-arvossa oli noin 37 % sekä myelodysplastista oireyhtymää että beetatalasemiaa sairastavilla potilailla.

Jakautuminen

Suosittelulla annoksilla ilmeisen jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo oli 9,57 l myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla ja 7,26 l beetatalasemiapotilailla. Pieni jakautumistilavuus osoittaa, että luspatersepti rajautuu pääasiassa ekstrasellulaarisii nesteisiin suuren molekyyylimassansa mukaisesti.

Biotransformaatio

Luspaterseptin odotetaan katabolisoituvan aminohapoiksi yleisen proteiinien hajoamisprosessin kautta.

Eliminaatio

Luspaterseptin ei odoteta erittyvän virtsaan sen suuren molekyyli­massan takia, joka on glomerulussuodatuksen poissulkevan koon kynnyksen yläpuolella. Suositelluilla annoksilla ilmeisen kokonaispuhdistuman geometrinen keskiarvo oli 0,47 l/vrk myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla ja 0,44 l/vrk beetatalassemiapotilailla. Puoliintumisaikojen geometriset keskiarvot seerumissa olivat noin 14 vuorokautta myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla ja 11 vuorokautta beetatalassemiapotilailla.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Luspaterseptin C_{\max} -pitoisuuden ja AUC-arvon nousu seerumissa on likimäärin verrannollinen annoksen nousuun alueella 0,125–1,75 mg/kg. Luspaterseptin puhdistuma ei riippunut annoksesta eikä ajasta.

Kun sitä annetaan kolmen viikon välein, luspaterseptin pitoisuus seerumissa saavuttaa vakaan tilan kolmen annoksen jälkeen. Sen kertymissuhde on noin 1,5.

Hemoglobiinivaste

Potilailla, jotka saivat < 4 yksikön punasolusiirron 8 viikon sisällä ennen tutkimusta, hemoglobiinipitoisuus nousi seitsemän (7) vuorokauden sisällä hoidon aloittamisesta. Nousu korreloi luspaterseptin C_{\max} -pitoisuuden saavuttamiseen kuluvan ajan kanssa. Suurin keskimääräinen hemoglobiinipitoisuuden nousu havaittiin ensimmäisen annoksen jälkeen. Myöhempien annosten jälkeen havaittiin pienempiä nousuja. Hemoglobiinipitoisuudet palautuivat lähtötasolle noin 6–8 viikon kuluttua viimeisestä annoksesta (0,6–1,75 mg/kg). Luspaterseptin seerumialtistus (AUC) oli yhteydessä suurempaan hemoglobiinipitoisuuden nousuun potilailla, joilla oli ESA-hoidolle refraktaarinen tai ESA-intolerantti myelodysplastinen oireyhtymä tai beetatalasemia.

Verensierroista riippumatonta beetatalasemiaa sairastavilla potilailla, joiden lähtötilanteen punasolusiirtokuorma oli 0–5 yksikköä 24 viikon aikana, luspaterseptin seerumialtistuksen (ajan suhteen keskimääräinen AUC) suureneminen oli yhteydessä suurempaan mahdollisuuteen saavuttaa hemoglobiinipitoisuuden nousu (≥ 10 g/l tai ≥ 15 g/l) ja näiden hemoglobiinivasteiden pidempään kesto. Luspaterseptin pitoisuuden seerumissa, jolla saavutetaan 50 % hemoglobiinituotantoa maksimaalisesti stimuloivasta vaikutuksesta, arvioitiin olevan 7,6 µg/ml.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Luspaterseptin populaatiofarmakokinetiikan analyysi sisälsi 18–95-vuotiaita potilaita. Potilaiden mediaani-ikä oli 72 vuotta myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla ja 33 vuotta beetatalassemiapotilailla. AUC-arvossa tai puhdistumassa ei havaittu kliinisesti merkittävää eroa eri ikäryhmissä myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla (< 65, 65–74 ja ≥ 75 vuotta) tai beetatalassemiapotilailla (18–71 vuotta).

Maksan vajaatoiminta

Luspaterseptin populaatiofarmakokinetiikan analyysi sisälsi potilaita, joilla oli normaali maksan toiminta (bilirubiini, ALAT-arvo ja ASAT-arvo \leq viitealueen yläraja; N = 373), lievä maksan vajaatoiminta (bilirubiini > 1–1,5 x viitealueen yläraja; N = 216), keskivaikea maksan vajaatoiminta (bilirubiini > 1,5–3 x viitealueen yläraja, mikä tahansa ALAT- tai ASAT-arvo; N = 189), tai vaikea maksan vajaatoiminta (bilirubiini > 3 x viitealueen yläraja, mikä tahansa ALAT- tai ASAT-arvo; N = 74), maksan vajaatoiminnan National Cancer Institute -kriteerien mukaisesti. Maksan toiminnan luokkien, kohonneiden maksaentsyymien (ALAT tai ASAT, enintään 3 x viitealueen yläraja) ja kohonneen kokonaisbilirubiinin (4–246 µmol/l) ei havaittu vaikuttavan luspaterseptin puhdistumaan. Keskimääräisessä vakaan tilan C_{\max} -pitoisuudessa ja AUC-arvossa ei havaittu kliinisesti merkittävää eroa eri maksan toiminnan luokkien välillä. Farmakokineettiset tiedot eivät ole riittäviä niiden potilaiden osalta, joiden maksaentsyymit (ALAT tai ASAT) ovat ≥ 3 x viitealueen ylärajan. Farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla on maksakirroosi (Child–Pugh-luokat A, B ja C), sillä maksakirroosia sairastavia potilaita ei ole erikseen tutkittu.

Munuaisten vajaatoiminta

Luspaterseptin populaatiofarmakokinetiikan analyysi sisälsi potilaita, joilla oli normaali munuaisten toiminta (yksilöllinen eGFR-arvo ≥ 90 ml/min, N = 471), lievä munuaisten vajaatoiminta (yksilöllinen eGFR-arvo 60–89 ml/min, N = 278) tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (yksilöllinen eGFR-arvo 30–59 ml/min, N = 93) Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) -yhtälön mukaan määritettynä. Luspaterseptin vakaan tilan seerumialtistus (AUC) oli 24–41 % suurempi potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. Farmakokineettiset tiedot eivät ole riittäviä potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (yksilöllinen eGFR-arvo < 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus.

Muut sisäsyntyiset tekijät

Seuraavilla populaation ominaisuuksilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta luspaterseptin AUC-arvoon tai puhdistumaan: sukupuoli ja rotu (aasialainen *tai* valkoinen).

Seuraavilla lähtötilanteen sairauden ominaisuuksilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta luspaterseptin puhdistumaan: seerumin erytropoietiinipitoisuus (2,4–2 920 U/l), punasolusiirtotarve (0–43 yksikköä/24 viikkoa), myelodysplastisen oireyhtymän rengassideroblastit, β -talassemian genotyyppi (β^0/β^0 *tai* non- β^0/β^0) ja splenektomia.

Luspaterseptin jakautumistilavuus ja puhdistuma lisääntyivät kehonpainon nousun myötä (33–124 kg), mikä tukee painoon perustuvaa annostusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annoksen ja toistuvan annoksen toksisuus

Rotille tehdyssä luspaterseptin toistuvassa annossa toksisuuksia olivat: membranoproliferatiivinen glomerulonefriitti; lisämunuaisten kongestio, nekroosi ja/tai mineralisaatio; hepatosellulaarinen vakuolisaatio ja nekroosi; rauhasmahan mineralisaatio; ja sydämen ja keuhkojen painon vähentyminen ilman siihen liittyviä histologisia löydöksiä. Kliinisiä havaintoja turvonneista takaraajoista/jaloista on tehty useissa rotilla ja kaneilla tehdyissä tutkimuksissa (mukaan lukien juveniili- ja lisääntymistoksisuustutkimukset). Yhdellä nuorella rotalla tämä korreloi histopatologisesti uuden luun muodostuksen, fibroosin ja tulehduksen kanssa. Membranoproliferatiivista glomerulonefriittia havaittiin myös apinoilla. Muita toksisuuksia apinoilla olivat: vaskulaarinen degeneraatio ja tulehdukselliset infiltraatit suonipunoksessa.

Kuuden kuukauden pituisessa apinoilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa pitoisuus, jolla ei ollut havaittavissa haittavaikutuksia (NOAEL) oli 0,3 mg/kg (0,3-kertaisesti kliininen altistus tasolla 1,75 mg/kg 3 viikon välein). Rotilla ei todettu NOAEL-pitoisuutta ja rotilla pienin havaittavia haittavaikutuksia tuottava pitoisuus (LOAEL) 3 kuukauden pituisessa tutkimuksessa oli 1 mg/kg (0,9-kertaisesti kliininen altistus tasolla 1,75 mg/kg 3 viikon välein).

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Luspaterseptista ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia eikä mutageenisuustutkimuksia. Hematologisia maligniteetteja havaittiin 3/44 rotalla, jotka tutkittiin korkeimman annoksen ryhmässä (10 mg/kg) definiitivisessä juveniilitoksisuustutkimuksessa. Näiden kasvaimien esiintyminen nuorilla eläimillä on epätavallista ja niiden suhdetta luspaterseptihoitoon ei voida poissulkea. 10 mg/kg:n annostasolla, jolla kasvaimet havaittiin, altistus vastaa altistuskertoimena noin nelinkertaista arvioitua altistusta kliinisellä annoksella 1,75 mg/kg kolmen viikon välein.

Muita proliferatiivisia tai preneoplastisia leesioita, jotka liittyisivät luspaterseptiin, ei ole havaittu millään lajeilla muissa luspaterseptin ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa, mukaan lukien 6 kuukauden pituinen apinoilla tehty tutkimus.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa luspaterseptin antaminen naaraille annoksilla, jotka olivat korkeampia kuin tämänhetkinen korkein suositeltu ihmiselle annettava annos, vähensi

keskimääräistä keltarauhasten, implantaatioiden ja elinkelpoisten alkioiden määrää. Tällaisia vaikutuksia ei havaittu, kun eläinten altistus oli 1,5-kertaista kliiniseen altistukseen nähden. Naarasrottien hedelmällisyyteen kohdistuvat vaikutukset kumoutuivat 14 viikon toipumisjakson jälkeen.

Luspaterseptin antamisella urosrotille annoksilla, joka oli korkeampia kuin tämänhetkinen korkein suositeltu ihmiselle annettava annos, ei ollut haitallista vaikutusta urosten sukupuolielimiin eikä niiden kykyyn paritella ja tuottaa elinkelpoisia alkioita. Suurin urosrotilla testattu annos sai aikaan altistuksen, joka oli noin 7-kertainen kliiniseen altistukseen nähden.

Alkion ja sikiön kehitys

Alkion ja sikiön kehitystoksiset tutkimukset (vaihteluväliä selvittävät ja definitiiviset tutkimukset) suoritettiin tiineillä rotilla ja kaneilla. Definitiivisissä tutkimuksissa enintään 30 mg/kg:n tai 40 mg/kg:n viikoittaisia annoksia annettiin kahdesti organogeneesijakson aikana. Luspatersepti oli selektiivinen kehitystoksikantti (ei vaikuttanut emoon, vaikutti sikiöön) rotilla ja kehitystoksikantti emolle ja sikiölle (vaikutti naaraaseen ja sikiöön) kaneilla. Alkioon ja sikiöön kohdistuvia vaikutuksia havaittiin molemmilla lajeilla. Niitä olivat elävien sikiöiden määrän ja sikiön painon väheneminen sekä resorptioiden, implantaation jälkeisten keskenmenojen ja luuston variaation lisääntyminen, ja kanien sikiöissä myös kylkiluiden ja nikamien epämuodostumat. Molemmilla lajeilla havaittiin luspaterseptin vaikutuksia alkion ja sikiön kehitystä selvittäneissä tutkimuksissa pienimmällä testatulla annoksella, 5 mg/kg, joka vastaa arvioituna altistuksena rotilla ja kaneilla noin 2,7 ja 5,5 kertaa suurempaa altistusta kuin arvioitu kliininen altistus.

Pre- ja postnataalin kehitys

Pre- ja postnataalisessa kehitystutkimuksessa, jossa annostasot olivat 3, 10 tai 30 mg/kg kerran kahden viikon välein gestaatiopäivästä (GD) 6 alkaen syntymän jälkeiseen päivään (PND) 20 saakka, haittavaikutuksia koskevia löydöksiä kaikilla annoksilla olivat matalammat F₁ -pentujen painot molemmilla sukupuolilla syntymän kohdalla, imetyksen ajan ja vieroituksen jälkeen (syntymän jälkeinen päivä 28); matalammat painot varhaisen parittelua edeltävän jakson aikana (viikot 1 ja 2) F₁-naarilla (haitallisia vain tasolla 30 mg/kg/annos) ja matalammat painot F₁-uroksilla parittelua edeltävänä jaksonea, parinmuodostusjaksona ja parittelun jälkeisenä jaksonea; sekä mikroskooppiset munuaislöydökset F₁-pennuilla. Lisäksi ei-haitallisia löydöksiä olivat viivästynyt urosten sukukypsyyden saavuttaminen tasolla 10 mg/kg/annos ja 30 mg/kg/annos. Kasvun viivästyminen ja munuaisten haittavaikutuslöydökset F₁-sukupolvessa estävät NOAEL-pitoisuuden määrittämisen F₁-sukupolven yleisen ja kehitystoksisuuden kannalta. Tutkimuksissa ei kuitenkaan ilmennyt vaikutusta käyttäytymisestä koskeviin indikaattoreihin tai hedelmällisyys- tai lisääntymisparametreihin millään annostasolla kummallakaan sukupuolella, joten NOAEL-pitoisuuden katsottiin olevan 30 mg/kg/annos käyttäytymisestä koskevien arviointien, hedelmällisyyden ja lisääntymiskyvyn osalta F₁-eläimillä. Luspatersepti siirtyy tiineiden rottien ja kanien istukan läpi ja erittyy imettävien rottien maitoon.

Juveniilitoksisuus

Nuorilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa luspaterseptia annettiin syntymän jälkeisestä vuorokaudesta 7 alkaen syntymän jälkeiseen päivään 91 saakka annoksella 0, 1, 3 tai 10 mg/kg. Monet toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa aikuisilla rotilla havaituista löydöksistä toistuivat nuorilla rotilla. Näitä löydöksiä olivat munuaisen glomerulonefriitti, lisämunuaisen verenvuoto/kongestio, nekroosi ja mineralisaatio, mahan limakalvon mineralisaatio, pienemmät sydämen painot ja takaraajojen/jalkojen turpoaminen. Luspaterseptiin liittyviä löydöksiä, jotka koskevat vain nuoria rottia, ovat munuaisytimen sisäosan tubulaarinen atrofia/hypoplasia, keskimääräisen sukukypsyyksiän viivästyminen uroksilla, lisääntymiskykyyn kohdistuvat vaikutukset (matalammat paritteluindikaattoreiden tulokset) ja luun mineraalitiheyden ei-haitallinen väheneminen sekä uros- että naarasrotilla. Lisääntymiskykyyn kohdistuvia vaikutuksia havaittiin yli kolmen kuukauden pituisen toipumisjakson jälkeen, mikä viittaa pysyvään vaikutukseen. Vaikka tubulaarista atrofiaa/hypoplasiaa ei tutkittu, näitä vaikutuksia pidetään myös pysyvinä. Munuaisten ja lisääntymisjärjestelmän haittavaikutuksia havaittiin kliinisesti merkittävillä altistustasoilla ja alhaisimmalla testatulla tasolla, joten NOAEL-pitoisuutta ei määritetty. Tämän lisäksi hematologisia maligniteetteja havaittiin 3/44 rotalla, jotka tutkittiin korkeimman annoksen ryhmässä (10 mg/kg). Kaikkia näitä riskejä pidetään mahdollisina riskitekijöinä pediatriisilla potilailla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappomonohydraatti (E330)
Natriumsitraatti (E331)
Polysorbaatti 80
Sakkaroosi
Suolahappo (pH:n säätämiseen)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

5 vuotta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Kun sitä säilytetään alkuperäispakkauksessa, käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kemiallinen ja fysikaalinen käytön aikainen säilyvyys on osoitettu enintään 8 tunnin ajalta huoneenlämpötilassa ($\leq 25\text{ °C}$) tai enintään 24 tunnin ajan $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste on käytettävä heti. Mikäli lääkevalmistetta ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Lääkevalmiste voi olla enintään 24 tuntia $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$:n lämpötilassa.

Käyttökuntoon saatettu liuos ei saa jäätyä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Reblozyl 25 mg injektio kuiva-aine, liuosta varten

3 ml:n tyyppin I lasinen injektio pullo, jossa on hydrofobinen sisäpinnoite ja joka on suljettu bromobutyylilikumitulpalla ja alumiinisella suojalla, jossa on keltaisen värinen polypropyleenirepäisykorkki.

Reblozyl 75 mg injektio kuiva-aine, liuosta varten

3 ml:n tyyppin I lasinen injektio pullo, jossa on hydrofobinen sisäpinnoite ja joka on suljettu bromobutyylilikumitulpalla ja alumiinisella suojalla, jossa on oranssin värinen polypropyleenirepäisykorkki.

Pakkauskoko: 1 injektio pullo

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Reblozyl on saatettava käyttökuntoon ennen antoa. Voimakasta ravistelua on vältettävä.

Lääkevalmisteen käyttökuntoon saattaminen

Reblozyl toimitetaan kylmäkuivattuna jauheena, joka saatetaan käyttökuntoon ennen käyttöä.

Reblozyl-valmistetta käyttökuntoon saatettaessa on käytettävä vain injektioihin tarkoitettua vettä.

Asianmukainen määrä Reblozyl-injektio-pulloja on saatettava käyttökuntoon halutun annoksen aikaansaamiseksi. Tarkan annostuksen varmistamiseksi käyttökuntoon saattamisessa on käytettävä ruiskua, jossa on asianmukainen mitta-asteikko.

Seuraavia vaiheita on noudatettava käyttökuntoon saattamisessa:

1. Poista värillinen korkki injektio-pullosta ja pyyhi sen yläosa alkoholipyyhkeellä.
2. Reblozyl 25 mg injektio-kuiva-aine, liuosta varten
Lisää 0,68 ml injektioihin käytettävää vettä injektio-pulloon ruiskulla, jossa on sopivat astemerkinnät, ja ohjaa virtaus neulalla kylmäkuivattuun jauheeseen. Anna seistä paikoillaan minuutin ajan. Yhdestä 25 mg:n kerta-annosinjektio-pullosta saadaan vähintään 0,5 ml 50 mg/ml luspaterseptia.

Reblozyl 75 mg injektio-kuiva-aine, liuosta varten
Lisää 1,6 ml injektioihin käytettävää vettä injektio-pulloon ruiskulla, jossa on sopivat astemerkinnät, ja ohjaa virtaus neulalla kylmäkuivattuun jauheeseen. Anna seistä paikoillaan minuutin ajan. Yhdestä 75 mg:n kerta-annosinjektio-pullosta saadaan vähintään 1,5 ml 50 mg/ml luspaterseptia.
3. Hävitä käyttökuntoon saattamiseen käytetty neula ja ruisku. Älä käytä niitä injektion antamiseen ihon alle.
4. Pyöritä varovasti injektio-pulloa 30 sekunnin ajan pyörivällä liikkeellä. Lopeta pyörittäminen ja anna injektio-pullon olla paikoillaan pystyasennossa 30 sekunnin ajan.
5. Tarkasta injektio-pullo liuokseen liukenemattoman jauheen varalta. Jos liukenematonta jauhetta on havaittavissa, toista vaihe 4, kunnes jauhe on täysin liuennut.
6. Käännä injektio-pullo ylösalaisin ja pyöritä sitä varovasti ylösalaisin 30 sekunnin ajan. Siirrä injektio-pullo takaisin oikein päin pystyasentoon ja anna sen olla paikoillaan 30 sekunnin ajan.
7. Toista vaihe 6 vielä seitsemän kertaa varmistaaksesi, että injektio-pullon sivuilla oleva materiaali on saatettu täysin käyttökuntoon.
8. Tarkasta käyttökuntoon saatettu liuos silmämääräisesti ennen antoa. Kun se on sekoitettu oikein, käyttökuntoon saatettu Reblozyl-liuos on väritöntä tai hieman keltaista, kirkasta tai hieman opaalinhohtoista liuosta, jossa ei näy vierashiukkasia. Ei saa käyttää, jos havaitaan liukenematonta valmistetta tai vierashiukkasia.
9. Jos käyttökuntoon saatettua liuosta ei käytetä välittömästi, katso säilytysolosuhteet kohdasta 6.3.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/20/1452/001

EU/1/20/1452/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25 kesäkuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteeille ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Päivitetty riskienhallintasuunnitelma tulee toimittaa viimeistään CHMP:n hyväksymään ajankohtaan mennessä.

Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Reblozyl-tuotteen markkinoille saattamista myyntiluvan haltijan on sovittava jokaisen jäsenvaltion kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja toteutustavasta mukaan lukien viestintävälineet, jakelumuodot ja ohjelman muut näkökohdat.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikki terveydenhuollon ammattilaiset, jotka voivat määrätä Reblozyl-tuotetta, saavat jokaisessa jäsenmaassa, jossa Reblozyl-tuotetta markkinoidaan, terveydenhuollon ammattilaisten tietopakettin, joka sisältää seuraavat tiedot:

1. tiedot siitä, mistä uusin valmisteyhteenveto voidaan hankkia
2. terveydenhuollon ammattilaisen tarkastusluettelon
3. potilaskortin (naisille, jotka voivat tulla raskaaksi).

Terveydenhuollon ammattilaisen tarkastusluettelo

Terveydenhuollon ammattilaisen tarkastusluetteloa on käytettävä ennen hoidon aloittamista, jokaisella antokerralla ja sen jälkeen säännöllisin väliajoin seuranta toteutettaessa.

Terveydenhuollon ammattilaisen tarkastusluettelo sisältää seuraavat olennaiset tiedot:

- Tietoa eläinkokeista, jotka osoittivat luspaterseptin myrkylliset vaikutukset lisääntymiskykyyn ja sikiöön, joiden vuoksi luspaterseptin käyttöä ei suositella raskauden yhteydessä.
- Muistutus, että luspaterseptin käyttöä ei suositella raskauden aikana tai naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä.
- Neuvonnan tarve ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen luspaterseptin mahdollisen teratogeenisen riskin takia ja toimenpiteet, joiden avulla tätä riskiä voidaan minimoida.
- Ennen hoidon aloittamista on suoritettava raskaustesti ja sen määräjän on vahvistettava negatiiviset tulokset ennen hoidon alkua. Raskaustesti on toistettava säännöllisin väliajoin.
- Potilaiden on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä luspaterseptihoidon aikana.
- Naiset eivät saa tulla raskaaksi hoidon aikana. Jos nainen tulee raskaaksi tai haluaa tulla raskaaksi, luspaterseptihoito on lopetettava. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä luspaterseptihoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan luspaterseptihoidon päättymisestä.
- Neuvonnan tarve raskauden yhteydessä ja minkä tahansa raskauden tuloksen arviointi.
- Jos raskaus alkaa hoidon aikana tai 3 kuukauden aikana luspaterseptihoidon päättymisestä, muistuta potilasta, että raskaus tulee ilmoittaa terveydenhuollon ammattilaiselle, kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle ja/tai BMS:lle ottamalla yhteyttä paikalliseen sähköpostiosoitteeseen tai käymällä materiaalissa mainitun URL-osoitteen mukaisella sivustolla riippumatta siitä, millaisia haittavaikutuksia on mahdollisesti havaittu.

Potilaskortti (naisille, jotka voivat tulla raskaaksi)

Terveydenhuollon ammattilaisen on hoitoa aloitettaessa annettava potilaskortti naisille, jotka voivat tulla raskaaksi. Terveydenhuollon ammattilaisen on kysyttävä ennen jokaista seuraavaa antokertaa naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi, onko heillä potilaskortti, ja annettava tarvittaessa heille uusi kortti.

Potilaskortti sisältää seuraavat olennaiset tiedot:

- Seuraavat tiedot naisille, jotka voivat tulla raskaaksi:
 - Negatiivisen raskaustestin tarve ennen luspaterseptihoidon aloittamista naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi.
 - Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä vähintään yhtä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää luspaterseptihoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan hoidon päättymisestä.

- Raskausepäilyistä tai varmistetusta raskaudesta on ilmoitettava lääkärille hoidon aikana sekä 3 kuukauden aikana hoidon päättymisestä.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reblozyl 25 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
luspatersepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 25 mg luspaterseptia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 50 mg luspaterseptia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sitruunahappomonohydraatti (E330), natriumsitraatti (E331), polysorbaatti 80, sakkaroosi, suolahappo, natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1452/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

REBLOZYL 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Reblozyl 25 mg injektiokuiva-aine
luspatersepti
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reblozyl 75 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
luspatersepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 75 mg luspaterseptia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 50 mg luspaterseptia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sitruunahappomonohydraatti (E330), natriumsitraatti (E331), polysorbaatti 80, sakkaroosi, suolahappo, natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1452/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

REBLOZYL 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Reblozyl 75 mg injektiokuiva-aine
luspatersepti
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Reblozyl 25 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten Reblozyl 75 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten luspatersepti

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Reblozyl on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Reblozyl-valmistetta
3. Miten Reblozyl-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Reblozyl-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Reblozyl on ja mihin sitä käytetään

Reblozylin vaikuttava aine on luspatersepti. Sitä käytetään seuraavien sairauksien hoitoon:

Myelodysplastiset oireyhtymät

Myelodysplastiset oireyhtymät (MDS) ovat useiden eri veri- ja luuydinhäiriöiden ryhmä.

- Veren punasoluista tulee poikkeavia eivätkä ne kehity oikein.
- Potilaille voi tulla useita merkkejä ja oireita, mukaan lukien vähäinen veren punasolumäärä (anemia), ja he voivat mahdollisesti tarvita punasolusiirtoja.

Reblozyl-valmistetta käytetään aikuisille, joilla on myelodysplastisen oireyhtymän aiheuttama anemia ja jotka tarvitsevat punasolusiirtoja.

Beetatalassemia

β -talassemia on verisairaus, joka siirtyy geneettisesti sukupolvelta toiselle.

- Se vaikuttaa hemoglobiinin tuotantoon.
- Potilaille voi tulla useita merkkejä ja oireita, mukaan lukien vähäinen veren punasolujen määrä (anemia), ja he voivat mahdollisesti tarvita punasolusiirtoja.

Reblozyl-valmistetta käytetään anemian hoitoon aikuisille, joilla on beetatalassemia ja jotka saattavat tarvita säännöllisesti punasolusiirtoja.

Miten Reblozyl toimii

Reblozyl parantaa veren punasolujen tuotantoa. Punasolut sisältävät hemoglobiinia. Tämä proteiini kuljettaa happea koko kehoon. Kun keho muodostaa lisää punasoluja, myös hemoglobiinitaso nousee.

Myelodysplastista oireyhtymää tai beetatalasemiaa sairastavat potilaat, jotka tarvitsevat säännöllisesti punasolusiirtoja

Reblozyl-valmistetta käyttävät potilaat eivät välttämättä tarvitse punasolusiirtoja tai saattavat tarvita punasolusiirtoja vähemmän.

- Punasolusiirrot voivat aiheuttaa epänormaalin suuria rautapitoisuuksia veressä ja kehon eri elimissä. Tämä voi olla haitallista ajan myötä.

Beetatalasemiaa sairastavat potilaat, jotka eivät tarvitse säännöllisesti punasolusiirtoja

Reblozyl-valmisteen käyttö voi parantaa anemiaa suurettamalla hemoglobiinipitoisuutta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Reblozyl-valmistetta

Älä käytä Reblozyl-valmistetta

- jos olet allerginen luspaterseptille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana (ks. kohta Raskaus)
- jos tarvitset hoitoa luuytimen ulkopuolella tapahtuvan verisolujen tuotannon aiheuttamien massojen (ekstramedullaariseen hematopoieesiin liittyvät kasvaintyyppiset massat, EMH-massat) kasvun hillitsemiseksi.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, jos

- sinulla on beetatalasemia
 - ja sinulta on poistettu perna. Riskisi saada verihyytymä voi olla suurentunut. Lääkäri keskustele kanssasi muista mahdollisista riskitekijöistä, jotka saattavat lisätä riskiäsi – näitä ovat:
 - hormonikorvaushoito tai
 - aiempi verihyytymä.
- sinulla on myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)
 - ja sinulla on ollut aivohalvaus tai ongelmia sydämesi tai verenkierron kanssa. Riskisi saada verihyytymä voi olla suurentunut. Lääkäri voi käyttää ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä tai lääkkeitä, joilla vähennetään verihyytymän riskiä.
- sinulla on vaikeaa selkäkipua, joka ei lieviy; jalkojen, käsien tai käsivarsien tunnottomuutta, heikkoutta tai tahdonalaisen liikuntakyvyn menetys; virtsan- ja ulosteenpidätyskyvyttömyyttä (inkontinenssi). Nämä voivat olla ekstramedullaariseen hematopoieesiin liittyvien kasvaintyyppisten massojen ja selkäytimen puristustilan oireita.
- sinulla on joskus ollut korkea verenpaine – koska Reblozyl voi nostaa verenpainetta. Verenpaineesi tarkistetaan ennen kuin sinulle annetaan Reblozyl-valmistetta ja koko hoidon ajan. Sinulle annetaan Reblozyl-valmistetta vain, jos verenpaineesi on hallinnassa.
- sinulla on sairaus, joka vaikuttaa luiden lujuteen ja terveyteen (osteopenia ja osteoporoosi). Sinulla saattaa olla riski murtaa luusi helpommin.

Rutiinitestit

Sinulle tehdään verikoe ennen jokaista tämän lääkkeen annosta. Tämä johtuu siitä, että lääkärin on varmistettava, että hemoglobiinipitoisuus on sopiva, jotta sinulle voidaan antaa hoitoa.

Jos sinulla on munuaisvaivoja, lääkäri voi tehdä lisätestejä.

Lapset ja nuoret

Tämän lääkkeen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Reblozyl

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus

- Älä käytä tätä lääkettä raskauden aikana äläkä vähintään kolmeen (3) kuukauteen ennen raskaaksi tulemista. Reblozyl voi vahingoittaa syntymätöntä lasta.
- Lääkäri järjestää raskaustestin ennen hoidon aloittamista ja antaa sinulle potilaskortin.
- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Imetys

- Älä imetä tätä lääkettä käyttäessäsi äläkä kolmeen (3) kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen. Ei tiedetä, siirtyykö tämä lääke äidinmaitoon.

Raskaudenehkäisy

- Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää Reblozyl-hoidon aikana ja vähintään kolmen (3) kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Keskustele lääkärin kanssa ehkäisymenetelmistä, jotka voivat sopia sinulle tämän lääkkeen käytön aikana.

Hedelmällisyys

Jos olet nainen, tämä lääke voi aiheuttaa hedelmällisyysongelmia. Tämä voi vaikuttaa kykyysi saada lapsi. Keskustele lääkärin kanssa saadaksesi neuvoja ennen lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Voit tuntea väsymystä, huimausta tai pyörrytystä, kun käytät Reblozyl-valmistetta. Jos näin tapahtuu, älä aja tai käytä mitään työkaluja tai koneita ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Reblozyl sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden eli on käytännössä natriumiton.

3. Miten Reblozyl-valmistetta käytetään

Ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, lääkäri on tehnyt verikokeita ja päättänyt, että tarvitset Reblozyl-valmistetta.

Reblozyl annetaan pistoksena ihon alle.

Kuinka paljon lääkettä annetaan

Annos perustuu painoosi kilogrammoina. Pistokset antaa lääkäri, sairaanhoitaja tai muu terveydenhuollon ammattilainen.

- Suositeltu aloitusannos on 1,0 mg jokaista painokilogrammaa kohti.
- Tämä annos annetaan kerran kolmessa viikossa.
- Lääkäri tarkistaa hoitovasteesi ja saattaa tarvittaessa muuttaa annostasi.

Lääkäri seuraa verenpainettasi Reblozyl-valmisteen käytön aikana.

Myelodysplastiset oireyhtymät

Enimmäiskerta-annos on 1,75 mg painokilogrammaa kohti.

Beetatalassemia

Enimmäiskerta-annos on 1,25 mg painokilogrammaa kohti.

Jos annos jää väliin

Jos sinulla jää väliin Reblozyl-pistos tai käynti viivästyy, saat Reblozyl-pistoksen mahdollisimman pian. Sen jälkeen annoksesi antamista jatketaan lääkemääräyksen mukaisesti – siten, että annosten välillä on vähintään 3 viikkoa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro heti lääkärille, jos huomaat minkä tahansa seuraavista:

- kävely- tai puhevaikeudet, huimaus, tasapainon menetys ja koordinaation puute, tunnottomuus tai kasvojen, jalan tai käsivarren halvaus (usein kehon toisella puolella), näön hämärtyminen. Nämä kaikki voivat olla aivohalvauksen oireita.
- kivulias turvotus ja kiristysten tunne jalassa tai käsivarressa (verihyytymät)
- vaikea selkäkipu, joka ei lieviy; jalkojen, käsien tai käsivarsien tunnottomuus, heikkous tai tahdonalaisen liikuntakyvyn menetys; virtsan- ja ulosteenpidätyskyvyttömyys (inkontinenssi). Nämä voivat olla luuytimen ulkopuolisen verisolujen muodostuksen aiheuttamien kasvaintyyppisten massojen ja selkäytimen puristustilan oireita.
- silmien ympäröityminen, kasvojen, huulten, suun, kielen tai kurkun turvotus
- allergiset reaktiot
- ihottumat.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä 10:stä henkilöstä):

- yskä
- hengitysvaikeudet tai hengenahdistus
- käsien tai jalkojen turvotus
- korkea verenpaine, johon ei liity oireita tai johon liittyy päänsärkyä
- ylähengitystieinfektio
- influenssa tai influenssan kaltaiset oireet
- heitehuimaus, päänsärky
- ripuli, pahoinvointi
- vatsakipu
- selkäkipu, nivelkipu tai luukipu
- väsymyksen tai heikkouden tunne
- vaikeus nukahtaa tai pysyä unessa
- muutokset verikokeissa (maksan entsyymipitoisuuden tai veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen). Nämä saattavat olla merkkejä maksa- ja munuaisongelmista.
- kouristukset, huimaus, epäsäännöllinen sydämensyke, sekavuus. Nämä voivat olla oireita siitä, että kehossasi on liikaa tai liian vähän tiettyjä mineraaleja (elektrolyyttihäiriö).

Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään yhdellä 10:stä henkilöstä):

- rintakehän infektio
- pyörrytys, pyörimisen tunne, sekavuuden tunne
- heikentynyt ruokahalu
- vatsakipu
- vamman aiheuttamat luunmurtumat
- lihaskipu
- rintakipu
- lihasvoiman heikkeneminen

- pistemäiset, pyöreät punaiset tai violetit täplät
- mustelmataipumus, nenän tai ikenien verenvuoto
- voimakas päänsärky yhdellä puolella päätä
- liian nopea sydämensyke (takykardia)
- punoitus, polttelu ja kipu pistoskohdassa (pistoskohdan reaktiot) tai turvotus ja kutiseva iho (pistoskohdan punoitus)
- munuaisten toiminnan häiriö
- tavallista runsaampi hikoilu
- korkea veren virtsahappopitoisuus (näkyvät testeissä)
- elimistön kuivuminen (dehydraatio)
- virtsatieinfektio
- vaahtoava virtsa, joka saattaa olla merkki proteiinin liian suuresta määrästä virtsassa (proteinuria ja albuminuria)
- hengenahdistus rasituksen aikana tai makuulle käydessä. Tämä voi olla merkki sydämen vajaatoiminnasta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Reblozyl-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvipakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamattomat injektiopullot: Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamisen ja ensimmäisen käyttökuntoon saattamisen jälkeen Reblozyl-valmiste on käytettävä välittömästi. Jos käyttökuntoon saatettua lääkevalmistetta ei käytetä heti, sitä voidaan säilyttää enintään 8 tuntia alkuperäisessä pahvipakkauksessa huoneenlämpötilassa ($\leq 25\text{ °C}$) tai enintään 24 tunnin ajan $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$:n lämpötilassa.

Käyttökuntoon saatettu liuos ei saa jäätyä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Reblozyl sisältää

- Vaikuttava aine on luspatersepti. Yksi injektiopullo sisältää 25 mg tai 75 mg luspaterseptia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 50 mg luspaterseptia.
- Muut apuaineet ovat sitruunahappomonohydraatti (E330), natriumsitraatti (E331), polysorbaatti 80, sakkaroosi, suolahappo (pH:n säätämiseen) ja natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Reblozyl on valkoinen tai luonnonvalkoinen injektiokuiva-aine, liuosta varten. Reblozyl toimitetaan lasisissa injektiopulloissa, jotka sisältävät 25 mg tai 75 mg luspaterseptia.

Jokainen pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun lääkevalmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistettä ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.

Lääkevalmisteen säilytys

Avaamaton injektiopullo

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatettu liuos

Kun sitä säilytetään alkuperäispakkauksessa, käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kemiallinen ja fysikaalinen käytön aikainen säilyvyys on osoitettu enintään 8 tunnin ajalta huoneenlämpötilassa (≤ 25 °C) tai enintään 24 tunnin ajalta 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste on käytettävä heti. Mikäli lääkevalmistettä ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Lääkevalmiste voi olla enintään 24 tuntia 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa.

Käyttökuntoon saatettu liuos ei saa jäätyä.

Annoksen laskeminen

Kokonaisannos potilaan painon (kg) mukaan voidaan laskea seuraavasti:

Kokonaisannos (mg) = annostaso (mg/kg) x potilaan paino (kg) kolmen viikon välein.

Ohjeet käyttökuntoon saattamiseen

Reblozyl toimitetaan kylmäkuivattuna jauheena, joka saatetaan käyttökuntoon injektioihin käytettävän veden kanssa. Tarkan annostuksen varmistamiseksi käyttökuntoon saattamisessa on käytettävä ruiskua, jossa on asianmukainen mitta-asteikko. Katso taulukko 1.

Taulukko 1: Taulukko Reblozyl-valmisteen käyttökuntoon saattamisesta

Vahvuus	Käyttökuntoon saattamiseen tarvittava injektioihin käytettävän veden määrä	Käyttökuntoon saattamisen jälkeinen pitoisuus (nimellinen arvo)
25 mg:n injektioipullo	0,68 ml	50 mg/ml (0,5 ml)
75 mg:n injektioipullo	1,6 ml	50 mg/ml (1,5 ml)

1. Poista värillinen korkki injektioipullosta ja pyyhi sen yläosa alkoholipyyhkeellä.
2. Lisää steriiliä injektioihin käytettävää vettä injektioipulloon ruiskulla, jossa on sopivat asteikkomerkinnot, ja ohjaa virtaus neulalla kylmäkuivattuun jauheeseen. Anna seistä paikoillaan minuutin ajan.
3. Hävitä käyttökuntoon saattamiseen käytetty neula ja ruisku. Älä käytä niitä injektion antamiseen ihon alle.
4. Pyöritä varovasti injektioipulloa 30 sekunnin ajan pyörivällä liikkeellä. Lopeta pyörittäminen ja anna injektioipullon olla paikoillaan pystyasennossa 30 sekunnin ajan.
5. Tarkasta injektioipullo liuokseen liukenemattoman jauheen varalta. Jos liukenematonta jauhetta on havaittavissa, toista vaihe 4, kunnes jauhe on täysin liuennut.
6. Käännä injektioipullo ylösalaisin ja pyöritä sitä varovasti ylösalaisin 30 sekunnin ajan. Siirrä injektioipullo takaisin oikein päin pystyasentoon ja anna sen olla paikoillaan 30 sekunnin ajan.
7. Toista vaihe 6 vielä seitsemän kertaa varmistaaksesi, että injektioipullon sivuilla oleva materiaali on saatettu täysin käyttökuntoon.
8. Tarkasta käyttökuntoon saatettu liuos silmämääräisesti ennen antoa. Kun se on sekoitettu oikein, käyttökuntoon saatettu Reblozyl-liuos on väritöntä tai hieman keltaista, kirkasta tai hieman opaalinhoitoista liuosta, jossa ei näy vierashiukkasia. Ei saa käyttää, jos havaitaan liukenematonta valmistetta tai vierashiukkasia.
9. Jos käyttökuntoon saatettua liuosta ei käytetä välittömästi, katso edellä oleva *Lääkevalmisteen säilytys* -kohta.

Antotapa

Jos käyttökuntoon saatettua Reblozyl-liuosta on säilytetty jääkaapissa, poista se jääkaapista 15–30 minuuttia ennen injektioita, jotta se saavuttaa huoneenlämpötilan. Tällöin injektio tuntuu miellyttävämmältä.

Suosittelua lääkevalmisteen enimmäistilavuus injektiokohtaa kohti on 1,2 ml. Jos tarvitaan enemmän kuin 1,2 ml, Reblozyl-valmisteen kokonaistilavuus on jaettava erillisiin saman tilavuuden sisältäviin ruiskuihin ja annettava eri kohtiin samaan anatomiseen sijaintiin, mutta eri puolelle kehoa. Saata käyttökuntoon asianmukainen määrä Reblozyl-injektioipulloja halutun annoksen aikaansaamiseksi.

Injisoi Reblozyl ihon alle olkaparteen, reiteen tai vatsaan.

Jos tarvitaan useita injektioita, käytä jokaiseen ihon alle annettavaan injektioon uutta ruiskua ja neulaa. Hävitä käyttämätön lääkevalmisteen osa. Anna injektioipullosta vain yksi annos.

Hävittäminen

Hävitä käyttämätön lääkevalmiste tai jäte paikallisten vaatimusten mukaisesti.