

**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 verensiirroista riippuvaisen anemian hoitoon aikuispotilaille, joilla on erittäin matalan, matalan ja keskisuuren riskin myelodysplastinen oireyhtymä (MDS) ja rengassideroblasteja ja joiden vaste erytropoietiinihoidolle on ollut epätydyttävä tai joille se ei sovi (ks. kohta 5.1).

Reblozyl on tarkoitettu verensiirroista riippuvaisen anemian hoitoon beetatalassemiaa ( $\beta$ -talassemia) sairastaville aikuispotilaille (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.

#### *Myelodysplastiset oireyhtymät*

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

Valmisteen annosta on nostettava 1,33 mg:aan/kg potilailla, jotka tarvitsevat edelleen punasolusiirtoja vähintään kahden (2) peräkkäisen 1,0 mg/kg aloitusannoksen jälkeen. Jos potilaat tarvitsevat edelleen punasolusiirtoja vähintään kahden (2) peräkkäisen annostasolla 1,33 mg/kg olevan annoksen jälkeen, valmisteen annosta on nostettava 1,75 mg:aan/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 viivästyksen jälkeen. Annoksen nostaminen potilailla, joiden annosta edeltävä hemoglobiinipitoisuus on > 90 g/L ja jotka eivät ole vielä saavuttaneet riippumattomuutta verensiirroista, on mahdollista lääkärin arvion 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.

#### *β-talassemia*

Reblozyl-valmisteen suositeltu aloitusannos on 1,0 mg/kg kerran kolmessa (3) viikossa.

Potilailla, joiden vasteessa ei havaita määriteltäviä vaikutuksia, joiksi määritellään punasolukuorman vähentyminen vähintään kolmanneksella  $\geq$  kahden peräkkäisen annoksen (kuuden viikon) jälkeen 1,0 mg/kg aloitusannoksella, annosta on nostettava 1,25 mg:aan/kg. Annos ei saa ylittää enimmäisannosta 1,25 mg/kg kolmen viikon välein.

Jos potilaan hoitovaste katoaa (punasolusiirtotarve lisääntyy uudelleen alkuperäisen hoitovasteen jälkeen), annosta on nostettava yhdellä annostasolla.

#### *Myelodysplastinen oireyhtymä ja β-talassemia*

##### Annoksen vähentäminen ja annoksen viivästäminen

Jos hemoglobiinipitoisuus nousee > 20 g/L kolmen viikon kuluessa luspaterseptihoidon aikana ilman siirtoa, Reblozyl-valmisteen annosta on pienennettävä yhdellä annostasolla.

Jos hemoglobiinipitoisuus on  $\geq$  115 g/L, kun verensiirtoja ei ole annettu vähintään kolmeen viikkoon, annosta on viivästettävä, kunnes hemoglobiinipitoisuus on  $\leq$  110 g/L. Jos hemoglobiinipitoisuus nousee samanaikaisesti nopeasti (> 20 g/L kolmen (3) viikon sisällä ilman siirtoa), annoksen pienentämistä yhdellä tasolla alaspäin (vähintään 0,8 mg/kg) on harkittava annoksen viivästyksen jälkeen.

Annos ei saa laskea alle 0,8 mg:aan/kg.

Alla on esitetty annoksen pienentämiset luspaterseptihoidon aikana.

#### **Taulukko 1: Annoksen pienentäminen myelodysplastisen oireyhtymän hoidossa**

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

#### **Taulukko 2: Annoksen pienentäminen β-talassemin hoidossa**

<b>Nykyinen annos</b>	<b>Pienennetty annos</b>
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Jos potilaalla ilmenee pitkäkestoisia, hoitoon liittyviä, asteen 3 tai suurempia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8), hoitoa on viivästettävä, kunnes toksisuus on lievittynyt tai palautunut lähtötasolle.

Annoksen viivästyksen jälkeen potilaan hoito on aloitettava uudelleen aiemmalla annoksella tai pienennetyllä annoksella annoksen pienentämistä koskevien ohjeiden mukaisesti.

#### 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 tyyppilliset syyt on suljettu pois, annoksen nostamista on harkittava edellä kuvatulla tavalla hoidettavan käyttöaiheen mukaisesti.

#### Hoidon lopettaminen

Reblozyl-hoito on lopetettava, jos potilaan verensiirrot eivät vähene yhdeksän (9) 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.

#### Erityiset potilasryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Reblozyl-valmisteen aloitusannosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

##### *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  $\geq 3$  x viitealueen yläraja tai joilla on CTCAE-asteen  $\geq 3$  maksavaurio, kliinisten tietojen puuttumisen vuoksi (ks. kohta 5.2).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Aloitusannoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (arvioitu glomerulussuodosnopeus [eGFR]  $\geq 30 - < 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Mitään tiettyä annossuositusta ei voida antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR-arvo < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kliinisten tietojen puuttumisen vuoksi (ks. kohta 5.2). Potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta lähtötilanteessa, on seurattava tarkasti munuaistoiminnan osalta osana standardihoitoa.

##### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Reblozyl-valmistetta pediatrisille potilaille myelodysplastisten oireyhtymien hoitoon tai alle 6 vuoden ikäisille pediatrisille potilaille  $\beta$ -talassemiaan. Ks. prekliiniset tiedot kohdasta 5.3.

Reblozyl-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 6 vuoden – alle 18 vuoden ikäisten lasten  $\beta$ -talassemian hoidossa ei ole vielä varmistettu. Ks. prekliiniset tiedot kohdasta 5.3.

#### Antotapa

Ihon alle.

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

Suosittelun 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.

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).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

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

#### Tromboemboliset tapahtumat

$\beta$ -talassemiapotilailla raportoitiin tromboembolisia tapahtumia 3,6 %:lla (8/223) luspaterseptihoitoa saaneista potilaista kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Raportoituja tromboembolisia tapahtumia olivat syvä laskimotukos, porttilaskimotromboosi, keuhkoembolia ja iskeeminen aivohalvaus (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  $\beta$ -talassemiapotilailla, joille on tehty splenektomia ja joilla on muita tromboembolisen tapahtuman kehittymisen riskitekijöitä. Tromboosiprofylaksiaa on harkittava tämänhetkisten hoito-ohjeiden mukaisesti  $\beta$ -talassemiaa sairastaville, korkean tukosriskin potilaille.

#### Verenpaineen kohoaminen

Kontrolloiduissa myelodysplastisen oireyhtymän ja  $\beta$ -talassemian kliinisissä tutkimuksissa luspaterseptillä hoidetuilla potilailla systolinen ja diastolinen verenpaine kohosi keskimäärin 5 mmHg lähtötasosta (ks. kohta 4.8). Verenpainetta on seurattava ennen jokaista luspaterseptin antoa. Jos potilaalla on jatkuva hypertensio tai aiemman hypertension pahenemisvaiheita, potilasta on hoidettava hypertension tämänhetkisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

#### Natrium-sisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden eli on käytännössä 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 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, astenia, pahoinvointi, heitehuimaus, selkäkipu ja päänsärky. Yleisimmin ilmoitettuja asteen 3 tai sitä korkeampia haittavaikutuksia olivat (vähintään 2 %:lla potilaista) pyörtyminen/presynkopee, uupumus, hypertensio ja astenia. Yleisimmin ilmoitettuja vakavia haittavaikutuksia olivat (vähintään 2 %:lla potilaista) virtsatieinfektio, selkäkipu ja pyörtyminen.

Asteniaa, uupumusta, heitehuimausta ja päänsärkyä ilmeni useammin kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Hoito keskeytettiin haittavaikutuksen vuoksi 2,0 %:lla luspaterseptillä hoidetuista potilaista. Hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia luspaterseptihoitohaarassa olivat uupumus ja päänsärky.

#### *$\beta$ -talassemia*

Useimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia potilailla, jotka saavat Reblozyl-valmistetta, olivat (vähintään 15 %:lla potilaista) päänsärky, luukipu ja nivelkipu. Yleisimmin ilmoitettu vähintään 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 kolmen hoitokuukauden aikana.

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

### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Kunkin haittavaikutuksen korkein esiintymistiheys, joka havaittiin ja raportoitiin kahdessa keskeisessä myelodysplastisen oireyhtymän ja  $\beta$ -talassemian tutkimuksessa, on esitetty alla olevassa taulukossa 3. Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäloukan ja suositellun termin mukaan. Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ).

### **Taulukko 3. Haittavaikutukset potilailla, jotka ovat saaneet Reblozyl-valmistetta myelodysplastisen oireyhtymän ja $\beta$ -talassemian hoitoon**

<b>Elinjärjestelmäloukka</b>	<b>Suosittelu termi</b>	<b>Esiintymistiheys (kaikki asteet) myelodysplastisen oireyhtymän hoidossa</b>	<b>Esiintymistiheys (kaikki asteet) <math>\beta</math>-talassemian hoidossa</b>
<b>Infektiot</b>	Bronkiitti	Hyvin yleinen	Yleinen
	Virtsatieinfektio	Hyvin yleinen	Yleinen
	Ylähengitystieinfektio	Yleinen	Hyvin yleinen
	Influenssa	Yleinen	Yleinen
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Yliherkkyys*	Yleinen	Yleinen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hyperurikemia	Yleinen	Yleinen
<b>Hermosto</b>	Heitehuimaus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Päänsärky	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Pyörtyminen/presynkopee	Yleinen	Yleinen
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Kiertohuimaus/asentohuimaus	Yleinen	Yleinen
<b>Verisuonisto</b>	Hypertensio <sup>~</sup>	Yleinen	Yleinen
	Tromboemboliset tapahtumat <sup>§</sup>	Yleinen	Yleinen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Hengenahdistus	Hyvin yleinen	Yleinen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Ripuli	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Yleinen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Selkäkipu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Nivelkipu	Yleinen	Hyvin yleinen
	Luukipu	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Uupumus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Astenia	Hyvin yleinen	Yleinen
	Injektiokohdan reaktiot <sup>#</sup>	Yleinen	Yleinen

\* Yliherkkyys sisältää silmäluomen turvotuksen, lääkeyliherkkyyden, kasvojen turvotuksen, periorbitaalisen turvotuksen, kasvojen turvotuksen, angioödeeman, huulten turvotuksen ja lääkeainehottuman.

<sup>~</sup> Hypertensioreaktio sisältää essentiellin hypertension, hypertension ja hypertensiivisen kriisin.

<sup>#</sup> Injektiokohdan reaktiot sisältävät injektiokohdan punoituksen, injektiokohdan kutinan, injektiokohdan turvotuksen ja injektiokohdan ihottuman.

<sup>§ §</sup> Tromboemboliset tapahtumat sisältävät syvän laskimotromboosin, porttilaskimotromboosin, iskeemisen aivohalvauksen ja keuhkoembolian.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

#### *Luukipu*

Luukipua raportoitiin 19,7 %:lla luspaterseptihoitoa saaneista  $\beta$ -talassemiapotilaista (lumelääkettä saaneista 8,3 %:lla) ja 2,6 %:lla luspaterseptihoitoa saaneista myelodysplastista oireyhtymää sairastavista potilaista (lumelääkettä saaneista 3,9 %:lla). Luspaterseptihoitoa saaneilla  $\beta$ -talassemiapotilailla luukipu oli yleisintä kolmen ensimmäisen kuukauden aikana (16,6 %) verrattuna kuukausiin 4–6 (3,7 %). Useimmat tapahtumat (41/44 tapahtumaa) olivat asteen 1–2 tapahtumia.

Asteen 3 tapahtumia oli kolme. Yksi 44 tapahtumasta oli vakava ja yksi tapahtuma johti hoidon keskeyttämiseen.

#### *Nivelkipu*

Nivelkipua raportoitiin 19,3 %:lla luspaterseptihoitoa saaneista  $\beta$ -talassemiapotilaista (lumelääkettä saaneista 11,9 %:lla) ja 5,2 %:lla luspaterseptihoitoa saaneista myelodysplastista oireyhtymää sairastavista potilaista (lumelääkettä saaneista 11,8 %:lla). Luspaterseptihoitoa saaneilla  $\beta$ -talassemiapotilailla nivelkipu johti hoidon keskeyttämiseen kahdella potilaalla (0,9 %:lla).

#### *Hypertensio*

Luspaterseptihoitoa saaneilla potilailla systolinen ja diastolinen verenpaine nousi keskimäärin 5 mmHg lähtötasosta. Tätä nousua ei havaittu lumelääkettä saaneilla potilailla. Hypertensiota raportoitiin 8,5 %:lla luspaterseptihoitoa saaneista myelodysplastista oireyhtymää sairastavista potilaista (lumelääkettä saaneista 9,2 %:lla) ja 8,1 %:lla luspaterseptihoitoa saaneista  $\beta$ -talassemiapotilaista (lumelääkettä saaneista 2,8 %:lla). Ks. kohta 4.4.

Myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla asteen 3 tapahtumia raportoitiin viidellä luspaterseptihoitoa saaneella potilaalla (3,3 %:lla) ja kolmella lumelääkettä saaneella potilaalla (3,9 %:lla). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa hypertension takia.

$\beta$ -talassemiapotilailla asteen 3 tapahtumia raportoitiin neljällä luspaterseptihoitoa saaneella potilaalla (1,8 %:lla; 0,0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa hypertension takia. Ks. kohta 4.4.

#### *Yliherkkyys*

Yliherkkyystyyppejä reaktioita (mukaan lukien silmäluomen turvotus, lääkeyliherkkyys, kasvojen turpoaminen, periorbitaalinen edeema, kasvojen turvotus, angioödeema, huulten turvotus, lääkeainehottuma) raportoitiin 4,6 %:lla luspaterseptihoitoa saaneista myelodysplastista oireyhtymää sairastavista potilaista (2,6 %:lla lumelääkettä saaneista) ja 4,5 %:lla luspaterseptihoitoa saaneista  $\beta$ -talassemiapotilaista (1,8 %:lla lumelääkettä saaneista). Kliinisissä tutkimuksissa kaikki tapahtumat olivat asteen 1/2 tasoisia. Luspaterseptihoitoa saaneilla  $\beta$ -talassemiapotilailla yliherkkyys johti hoidon keskeyttämiseen yhdellä potilaalla (0,4 %).

#### *Injektiokohdan reaktiot*

Injektiokohdan reaktioita (mukaan lukien injeksiokohdan punoitus, injeksiokohdan kutina, injeksiokohdan turvotus ja injeksiokohdan ihottuma) raportoitiin 3,9 %:lla luspaterseptia saaneista myelodysplastista oireyhtymää sairastavista potilaista (0,0 %:lla lumelääkettä saaneista) ja 2,2 %:lla luspaterseptia saaneista  $\beta$ -talassemiapotilaista (1,8 %:lla lumelääkettä saaneista). Kliinisissä tutkimuksissa kaikki tapahtumat olivat asteen 1 tasoisia eikä yksikään niistä johtanut hoidon keskeyttämiseen.

#### *Tromboemboliset tapahtumat*

Tromboembolisia tapahtumia (mukaan lukien syvä laskimotromboosi, porttilaskimotromboosi, iskeeminen aivohalvaus ja keuhkoembolia) esiintyi 3,6 %:lla luspaterseptia saaneista  $\beta$ -talassemiapotilaista (0,9 %:lla lumelääkettä saaneista). Kaikki tapahtumat raportoitiin potilailla, joille oli tehty splenektomia ja joilla oli vähintään yksi muu riskitekijä. Tromboembolisissa tapahtumissa ei havaittu eroa luspatersepti- ja lumelääkehaaran välillä myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla. Ks. kohta 4.4.

#### *Immunogeenisuus*

Myelodysplastisen oireyhtymän kliinisissä tutkimuksissa analyysi 260 myelodysplastista oireyhtymää sairastavasta potilaasta, jotka saivat luspaterseptihoitoa ja jotka olivat arvioitavissa luspaterseptivasta-aineiden esiintymisen osalta, osoitti, että 23 (8,8 %) myelodysplastista oireyhtymää sairastavan potilaan testitulokset olivat positiivisia hoitoon liittyvien luspaterseptivasta-aineiden osalta, mukaan lukien 9 (3,5 %) myelodysplastista oireyhtymää sairastavaa potilasta, joilla oli luspaterseptia neutraloivia vasta-aineita.

$\beta$ -talassemian kliinisisä tutkimuksissa analyysi 284  $\beta$ -talassemiaa sairastavasta potilaasta, jotka saivat luspaterseptihoitoa ja jotka olivat arvioitavissa luspaterseptivasta-aineiden esiintymisen osalta, osoitti, että 4 (1,4 %)  $\beta$ -myelodysplastista oireyhtymää sairastavan potilaan testitulokset olivat positiivisia hoitoon liittyvien luspaterseptivasta-aineiden osalta, mukaan lukien 2 (0,7 %)  $\beta$ -talassemiapotilasta, joilla oli luspaterseptia neutraloivia vasta-aineita.

Luspaterseptin pitoisuus seerumissa oli taipuvainen vähenemään neutraloivien vasta-aineiden esiintyessä. Vaikea-asteisia systeemisiä yliherkkyysoireyhtymiä ei ole raportoitu potilailla, joilla on luspaterseptivasta-aineita. Yliherkkyysoireyhtymien reaktioiden tai injektiokohdan reaktioiden ja luspaterseptivasta-aineiden esiintymisen välillä ei ollut yhteyttä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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 hemoglobiinipitoisuus on  $\leq$  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- $\beta$ :n (TGF- $\beta$ ) superperheen ligandeja. Kiinnittymällä tiettyihin endogeenisiin ligandeihin (esim. GDF-11, aktiviini B) luspatersepti estää Smad2/3-signaaloinnin, saaden aikaan erytroidista maturaatiota myöhäisvaiheen erytroidisten prekursorien (normoblastien) erilaistumisen kautta luuytimessä. Smad2/3-signaali on epänormaalien suurta tautimalleissa, joiden ominaispiirteenä on tehoton erytropoiesi, eli myelodysplastisessa oireyhtymässä ja  $\beta$ -talassemiaassa, sekä myelodysplastista oireyhtymää sairastavien potilaiden luuytimessä.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Myelodysplastiset oireyhtymät*

Luspaterseptin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa MEDALIST (ACE-536-MDS-001) aikuispotilailla, joilla oli anemia, joka edellytti punasolusiirtoja ( $\geq$  2 yksikköä/8 viikkoa) johtuen International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R) -pisteutusjärjestelmän mukaisesti arvioituna erittäin matalasta, matalasta tai kohtalaisesta myelodysplastisen oireyhtymän riskistä, ja joilla oli rengassideroblasteja ( $\geq$  15 %). Potilaiden oli pitänyt saada joko aiemmin erytropoiesia stimuloivaa ainetta (ESA) riittämättömällä hoitovasteella, olla soveltumattomia ESA-hoitoon (heidän määriteltiin jäävän todennäköisesti ilman vastetta ESA-hoitoon seerumin erytropoietiiniarvon (EPO) ollessa  $>$  200 U/l) tai heillä piti olla intoleranssi ESA-hoidolle. Potilaat, joilla oli kromosomi 5q:n deleetion (del5q) sisältävä myelodysplastinen oireyhtymä, poissuljettiin tutkimuksesta.

Molempien hoitoaarojen potilaita hoidettiin 24 viikon ajan, ja sen jälkeen heidän hoitonsa jatkui, jos heillä todettiin kliinistä hyötyä eikä heidän sairautensa ollut edennyt. Tutkimuksen sokkoutus purettiin analyysia varten, kun kaikki potilaat olivat saaneet vähintään 48 viikon pituisen hoidon tai keskeyttäneet 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 4.

**Taulukko 4. Lähtötilanteen ominaisuudet myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla, joilla oli < 5 % blasteja luuytimessä tutkimuksessa ACE-536-MDS-001**

	<b>Luspatersepti (N=153)</b>	<b>Lumelääke (N=76)</b>
<b>Demografiset tiedot</b>		
<b>Ikä<sup>a</sup> (vuotta)</b>		
Mediaani (minimi, maksimi)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
<b>Ikäluokat, n (%)</b>		
< 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)
<b>Sukupuoli, n (%)</b>		
Mies	94 (61,4)	50 (65,8)
Nainen	59 (38,6)	26 (34,2)
<b>Rotu, n (%)</b>		
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)
<b>Sairauden ominaisuudet</b>		
<b>Seerumin EPO (U/l) -luokat<sup>b</sup>, n (%)</b>		
< 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
<b>Seerumin ferritiini (µg/l)</b>	1089,2	1122,1
Mediaani (minimi, maksimi)	(64, 5968)	(165, 5849)
<b>IPSS-R-luokituksen riskiluokka, n (%)</b>		
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
<b>Lähtötilanteen punasolusiirtotarve / 8 viikkoa, n (%)<sup>c</sup></b>		
≥ 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)

	<b>Luspatersepti (N=153)</b>	<b>Lumelääke (N=76)</b>
<b>Hemoglobiini<sup>d</sup> (g/L)</b> Mediaani (minimi, maksimi)	76 (60, 100)	76 (50, 90)
<b>SF3B1, n (%)</b>		
Mutatoitunut	149 (92,2)	65 (85,5)
Mutatoitumaton	12 (7,8)	10 (13,2)
Puuttuva	0	1 (1,3)

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

<sup>a</sup> Aika siitä lukien, kun alkuperäinen myelodysplastisen oireyhtymän diagnoosi on määritetty, vuosien määränä alkuperäisen diagnoosin päivämäärästä tietoisuuden suostumuksen päivämäärään asti.

<sup>b</sup> EPO-lähtötasoksi määriteltiin korkein EPO-arvo 35 vuorokauden sisällä ensimmäisestä tutkimuslääkeannoksesta.

<sup>c</sup> Kerätty 16 viikon aikana ennen satunnaistamista.

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

Tehoa koskevien tulosten yhteenveto on esitetty alla.

**Taulukko 5. Tehoa koskevat tulokset myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla ACE-536-MDS-001 -tutkimuksessa**

<b>Päätetapahtuma</b>	<b>Luspatersepti (N=153)</b>	<b>Lumelääke (N=76)</b>
<b>Ensisijainen päätetapahtuma</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Riippumattomuus punasolusiiirroista <math>\geq</math> 8 viikkoa (viikot 1–24)</b> Vasteen saaneiden määrä (suhteellinen vaste %)</li> </ul>	58 (37,9)	10 (13,2)
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Yleinen riskin ero suhteellisessa vasteessa (95 %:n luottamusväli)</b></li> </ul>	24,56 (14,48; 34,64)	
Ristitulosuhde (95 %:n luottamusväli) <sup>a</sup>	5,065 (2,278; 11,259)	
p-arvo <sup>a</sup>	< 0,0001	
<b>Toissijaiset päätetapahtumat</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Riippumattomuus punasolusiiirroista <math>\geq</math> 12 viikkoa (viikot 1–24)</b> Vasteen saaneiden määrä (suhteellinen vaste %)</li> </ul>	43 (28,1)	6 (7,9)
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Yleinen riskin ero suhteellisessa vasteessa (95 %:n luottamusväli)</b></li> </ul>	20,00 (10,92; 29,08)	
Ristitulosuhde (95 %:n luottamusväli) <sup>a</sup>	5,071 (2,002; 12,844)	
p-arvo <sup>a</sup>	0,0002	
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Riippumattomuus punasolusiiirroista <math>\geq</math> 12 viikkoa (viikot 1–48)</b> Vasteen saaneiden määrä (suhteellinen vaste %)<sup>b</sup></li> </ul>	51 (33,3)	11 (9,8)
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Yleinen riskin ero suhteellisessa vasteessa (95 %:n luottamusväli)</b></li> </ul>	21,37 (11,23; 31,51)	
Ristitulosuhde (95 %:n luottamusväli) <sup>a</sup>	4,045 (1,827; 8,956)	
p-arvo <sup>a</sup>	0,0003	
<b>Verensiirtotapahtuman esiintymistiheys<sup>c</sup></b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Viikot 1–24</b> Verensiirtojen aikavälikuorma (95 %:n luottamusväli)</li> </ul>	6,26 (5,56, 7,05)	9,20 (7,98, 10,60)
Suhteellinen riski lumelääkkeeseen verrattuna	0,68 (0,58, 0,80)	
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Viikot 25–48</b> Verensiirtojen aikavälikuorma (95 %:n luottamusväli)</li> </ul>	6,27 (5,47, 7,19)	8,72 (7,40, 10,28)
Suhteellinen riski lumelääkkeeseen verrattuna	0,72 (0,60, 0,86)	

Päätetapahtuma	Luspatersepti (N=153)	Lumelääke (N=76)
<b>Punasolusiirtokyköt<sup>c</sup></b>		
• <b>Viikot 1–24</b> 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 vrt. 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 vrt. lumelääke) 95 %:n luottamusväli LS-keskiarvolle	-4,8 (1,62) -8,0, -1,6	
• <b>Viikot 25–48</b> 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 vrt. 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 vrt. lumelääke) 95 %:n luottamusväli LS-keskiarvolle	-3,3 (1,96) -7,1, 0,6	

<sup>a</sup> Cochran-Mantel-Haenszel-testin mukaiset keskimääräiset lähtötason verensiirtokuormat ( $\geq 6$  yksikköä vrt.  $< 6$  yksikköä 8 viikon aikana) sekä lähtötason IPSS-R-pisteytys (erittäin matala tai matala vrt. keskitasoinen).

<sup>b</sup> Viikon 25 sairaudenarviointikäynnin jälkeen potilaat, jotka eivät enää hyötäneet hoidosta, lopettivat hoidon. Muutamat lumelääkepotilaista antoivat tietoja arviointiin myöhempanä ajankohtana luspaterseptiin verrattuna (n=12 vrt. n=78).

<sup>c</sup> Post-hoc-analyysi lähtötason verensiirtokuorman mukaan.

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

Ryhmästä, joiden verensiirtokuorma oli  $\geq 8$  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 6. Selvitykselliset tehokkuustulokset myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla ACE-536-MDS-001 -tutkimuksessa**

<b>Päätepiste</b>	<b>Luspatersepti (N=153)</b>	<b>Lumelääke (N=76)</b>
<b>mHI-E<sup>a</sup></b>		
• <b>Viikot 1–24</b>		
Vasteen saaneiden määrä (suhteellinen vaste %)	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 $\geq 1,5$ g:lla/L 8 viikon aikana, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• <b>Viikot 1–48</b>		
Vasteen saaneiden määrä (suhteellinen vaste %)	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 $\geq 1,5$ g:lla/L 8 viikon aikana, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
<b>Keskimääräinen seerumin ferritiinin muutos lähtötason verensiirtokuorman mukaan (ITT populaatio)</b>		
Keskimääräinen seerumin ferritiinin muutos lähtötasoon verrattuna seerumin ferritiinin keskiarvotettujen viikkojen 9–24 tulosten mukaan ( $\mu\text{g/l}$ ) <sup>b</sup> LS-keskiarvo (SE) <sup>b</sup>	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
<b>95 %:n luottamusväli</b> LS-keskiarvolle	-82,9, 102,7	71,2, 308,8
Hoidon vertailu (luspatersepti vrt. lumelääke) <sup>c</sup>		
LS-keskiarvon erotus (SE)	-180,1 (65,81)	
<b>95 %:n luottamusväli</b> LS-keskiarvolle	-309,8, -50,4	

<sup>a</sup> 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  $\geq 4$  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  $\geq 1,5$  g:lla/L 8 viikon aikana ilman punasolusiirtoja.

<sup>c</sup> Jos tutkittavan seerumin ferritiinitasoa ei ollut lähtötason jälkeiseltä aikaväliltä, se päätettiin lähtötason arvon mukaan.

<sup>c</sup> 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 osoitettiin keskimääräisen punasolusiirtokuorman vaatimusten ( $\geq 6$  yksikköä vrt.  $< 6$  yksikköä punasoluja 8 viikon välein) sekä lähtötason IPSS-R-pisteytyksen mukaan (erittäin matala tai matala vrt. keskitasoinen).

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

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

### *β-talassemia*

Luspaterseptin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (ACE-536-B-THAL-001) aikuispotilailla, joilla oli β-talassemiaan liittyvä anemia, joka edellytti punasolusiirtoja (6–20 punasoluyksikköä/24 viikkoa) siten, että siirroton 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 β-talassemiapotilaiden tärkeimmät lähtötilanteen sairauden ominaisuudet on esitetty taulukossa 7.

**Taulukko 7. β-talassemiapotilaiden lähtötilanteen sairauden ominaisuudet tutkimuksessa ACE-536-B-THAL-001**

	<b>Luspatersepti (N=224)</b>	<b>Lumelääke (N=112)</b>
<b>Demografiset tiedot</b>		
<b>Ikä (vuotta)</b> Mediaani (minimi, maksimi)	30,0 (18, 66)	30,0 (18, 59)
<b>Ikäluokat, n (%)</b>		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 – ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
<b>Sukupuoli, n (%)</b>		
Mies	92 (41,1)	49 (43,8)
Nainen	132 (58,9)	63 (56,3)
<b>Rotu, n (%)</b>		
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	6 (7,9)	9 (11,8)
<b>Sairauden ominaisuudet</b>		
<b>Verensiirtoa edeltävä hemoglobiiniaraja<sup>a</sup>, 12 viikon seuranta (g/L)</b> Mediaani (minimi, maksimi)	93 (46, 114)	92 (62, 115)
<b>Lähtötilanteen verensiirtokuorma 12 viikkoa</b> Mediaani (minimi, maksimi) (yksikköä/12 viikkoa) (viikko -12 – päivä 1)	6,12 (3,0; 14,0)	6,27 (3,0; 12,0)
<b>β-talassemiän geenimutaatioryhmittely, n (%)</b>		
β0/β0	68 (30,4)	35 (31,3)
Non-β0/β0	155 (69,2)	77 (68,8)
Puuttuva <sup>b</sup>	1 (0,4)	0

<sup>a</sup> 12 viikon verensiirtoa edeltävä raja on määritetty kaikkia merkittäviä verensiirtoja edeltävien hemoglobiiniarvojen keskiarvona tutkittavalle syklin 1 päivän 1 edeltävien 12 viikon aikana.

<sup>b</sup> "Puuttuva"-kategoria sisältää populaatiossa olevat potilaat, joilla ei ollut tulosta luetellussa parametrisa.

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

Tehoa koskevien tulosten yhteenveto on esitetty alla.

**Taulukko 8. Tehoa koskevat tulokset  $\beta$ -talassemiapotilailla tutkimuksessa ACE-536-B-THAL-001**

Päätetapahtuma	Luspatersepti (N=224)	Lumelääke (N=112)
<b>Punasolusiirtokuorman vähentyminen lähtötilanteesta <math>\geq 33</math> %:lla siten, että se väheni vähintään 2 yksiköllä 12 peräkkäisen viikon ajan verrattuna hoitoa edeltäneeseen 12 viikon jaksoon</b>		
Ensisijainen päätetapahtuma – <b>viikot 13–24</b>	48 (21,4)	5 (4,5)
Ero suhteellisissa osuuksissa (95 %:n luottamusväli) <sup>a</sup>	17,0 (10,4; 23,6)	
p-arvo <sup>b</sup>	< 0,0001	
<b>Viikot 37–48</b>	44 (19,6)	4 (3,6)
Ero suhteellisissa osuuksissa (95 %:n luottamusväli) <sup>a</sup>	16,1 (9,8; 22,3)	
p-arvo <sup>b</sup>	< 0,0001	
<b>Punasolusiirtokuorman vähentyminen lähtötilanteesta <math>\geq 50</math> %:lla siten, että se väheni vähintään 2 yksiköllä 12 peräkkäisen viikon ajan verrattuna hoitoa edeltäneeseen 12 viikon jaksoon</b>		
<b>Viikot 13–24</b>	17 (7,6)	2 (1,8)
Ero suhteellisissa osuuksissa (95 %:n luottamusväli) <sup>a</sup>	5,8 (1,6; 10,1)	
p-arvo <sup>b</sup>	0,0303	
<b>Viikot 37–48</b>	23 (10,3)	1 (0,9)
Ero suhteellisissa osuuksissa (95 %:n luottamusväli) <sup>a</sup>	9,4 (5,0; 13,7)	
p-arvo <sup>b</sup>	0,0017	

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

<sup>b</sup> Cochran Mantel-Haenszel-testistä peräisin oleva p-arvo on ositettu maantieteellisen alueen perusteella.

**Taulukko 9. Tehoa koskevat selvitystulokset  $\beta$ -talassemiapotilailla tutkimuksessa ACE-536-B-THAL-001**

<b>Päätetapahtuma</b>	<b>Luspatersepti (N=224)</b>	<b>Lumelääke (N=112)</b>
<b><math>\geq 33</math> %:n alenema lähtötilanteen punasolusiirtokuormasta ja vähintään 2 yksikköä vähemmän 12 peräkkäisen viikon aikana verrattuna 12 viikon jaksoon ennen hoitoa</b>		
<b>Mitkä tahansa peräkkäiset 12 viikkoa*</b>	158 (70,5)	33 (29,5)
Ero suhteellisissa osuuksissa (95 %:n luottamusväli) <sup>a</sup>	41,1 (30,7, 51,4)	
<b>Mitkä tahansa peräkkäiset 24 viikkoa*</b>	92 (41,1)	3 (2,7)
Ero suhteellisissa osuuksissa (95 %:n luottamusväli) <sup>a</sup>	38,4 (31,3, 45,5)	
<b><math>\geq 50</math> %:n alenema lähtötilanteen punasolusiirtokuormasta ja vähintään 2 yksikköä vähemmän 12 peräkkäisen viikon aikana verrattuna 12 jaksoon ennen hoitoa</b>		
<b>Mitkä tahansa peräkkäiset 12 viikkoa*</b>	90 (40,2)	7 (6,3)
Ero suhteellisissa osuuksissa (95 %:n luottamusväli) <sup>a</sup>	33,9 (26,1; 41,8)	
<b>Mitkä tahansa peräkkäiset 24 viikkoa*</b>	37 (16,5)	1 (0,9)
Ero suhteellisissa osuuksissa (95 %:n luottamusväli) <sup>a</sup>	15,6 (10,5; 20,8)	
<b>Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvon muutos lähtötilanteeseen verrattuna verensiirtokuormassa (punasoluyksikköjä 48 viikon aikana)</b>		
<b>Viikot 1–48</b>		
LS-keskiarvo	-4,67	+1,16
LS-keskiarvo erotukselle (luspatersepti/lumelääke) (95 %:n luottamusväli) <sup>b</sup>	-5,83 (-7,01; -4,6)	
<b>Viikot 49–96</b>		
LS-keskiarvo	-5,66	+2,19
LS-keskiarvo erotukselle (luspatersepti/lumelääke) (95 %:n luottamusväli) <sup>b</sup>	-7,84 (-14,44; -1,25)	

<sup>a</sup> Suhteellisten osuuksien ero (luspatersepti + paras standardihoito – lumelääke + paras standardihoito) ja 95 %:n luottamusväli arvioitiin ehdottomalla tarkalla testillä (unconditional exact test).

<sup>b</sup> Arviot pohjautuvat ANCOVA-malliin, jossa käytetään maantieteellisiä alueita ja lähtötilanteen verensiirtokuormaa kovariantteina.

Luspaterseptihaarassa seerumin ferritiinipitoisuuksien havaittiin vähentyneen keskimääräisesti lähtötilanteeseen nähden viikolla 48, kun taas lumelääkehaarassa niiden havaittiin nousseen (-233,51  $\mu\text{g/l}$  vs +114,28  $\mu\text{g/l}$ ). Pienimpien neliösummien keskiarvon mukainen hoitoero oli -347,8  $\mu\text{g/l}$  (95 %:n luottamusväli: -516,95; -178,65).

80,4 % (127/158) luspaterseptille hoitovasteen saaneista, jotka saavuttivat verensiirtokuorman vähentymisen vähintään 33 %:lla minkä tahansa 12 peräkkäisten viikon jakson aikana, oli saavuttanut vähintään kaksi vastejaksoa analyysin hetkellä.

#### Pediatriset potilaat

##### *Myelodysplastiset oireyhtymät*

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

### *β-talassemia*

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa Reblozyl-tutkimustulokset yhden tai useamman yli 6 vuoden ikäisten β-talassemiapotilaiden pediatriksen 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 annoksen 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 38 % myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla ja 36 % β-talassemiapotilailla.

### Jakautuminen

Suosituilla annoksilla keskimääräinen ilmeinen jakautumistilavuus oli 9,68 l myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla ja 7,08 l β-talassemiapotilailla. Pieni jakautumistilavuus osoittaa, että luspatersepti rajautuu pääasiassa ekstrasellulaarisiin nesteisiin suuren molekyyli­massansa 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 kynnsarvon yläpuolella. Suositetuilla annoksilla keskimääräinen ilmeinen kokonaispuhdistuma oli 0,516 l/vrk myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla ja 0,437 l/vrk β-talassemiapotilailla. Keskimääräinen puoliintumisaika seerumissa oli noin 13 vuorokautta myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla ja 11 vuorokautta β-talassemiapotilailla.

### 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 myelodysplastinen oireyhtymä tai β-talassemia.

### Eri­tyiset potilasryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

Luspaterseptin populaatiofarmakokinetiikan analyysi sisälsi 18–95-vuotiaita potilaita. Potilaiden mediaani-ikä oli 72 vuotta myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla ja 32 vuotta β-talassemiapotilailla. AUC-arvossa tai puhdistumassa ei havaittu kliinisesti merkittävää eroa eri

ikäryhmissä (< 65, 65–74 ja ≥ 75 vuotta myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla; 18–23, 24–31, 32–41 ja 42–66 vuotta β-talassemiapotilailla).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Luspaterseptin populaatiofarmakokinetiikan analyysi sisälsi potilaita, joilla oli normaali maksan toiminta (bilirubiini, ALAT-arvo ja ASAT-arvo ≤ viitealueen yläraja; N = 207), lievä maksan vajaatoiminta (bilirubiini > 1–1,5 x viitealueen yläraja; N = 160), keskivaikea maksan vajaatoiminta (bilirubiini > 1,5–3 x viitealueen yläraja, mikä tahansa ALAT- tai ASAT-arvo; N = 138), tai vaikea maksan vajaatoiminta (bilirubiini > 3 x viitealueen yläraja, mikä tahansa ALAT- tai ASAT-arvo; N = 40), 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 umol/l) ei havaittu vaikuttavan luspaterseptin puhdistumaan. Keskimääräisessä vakaan tilan C<sub>max</sub>-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.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Luspaterseptin populaatiofarmakokinetiikan analyysi sisälsi potilaita, joilla oli normaali munuaisten toiminta (eGFR-arvo ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> N = 315), lievä munuaisten vajaatoiminta (eGFR-arvo 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> N = 171) tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR-arvo 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> N = 59). Keskimääräisessä vakaan tilan C<sub>max</sub>-pitoisuudessa ja AUC-arvossa ei havaittu kliinisesti merkittävää eroa eri munuaisten toiminnan luokkien välillä. Farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavissa potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR-arvo < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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, punasolusiirtokuorma, myelodysplastisen oireyhtymän rengassideroblastit, β-talassemin genotyyppi (β0/β0 *tai* non-β0/β0) ja splenektomia.

Luspaterseptin jakautumistilavuus ja puhdistuma lisääntyivät kehonpainon nousun myötä, 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) definitiivisessä 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 keltarauhasen, 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 kaniin 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 F<sub>1</sub> -pentujen painot molemmilla sukupuolilla syntymän kohdalla, imetyksen ajan ja vieroituksen jälkeen (syntymän jälkeinen päivä 28); matalammat painot varhaisen parittelua edeltävän jakson aikana (viikko 1 ja 2) F<sub>1</sub> -naarilla (haitallisia vain tasolla 30 mg/kg/annos) ja matalammat painot F<sub>1</sub> -uroksilla parittelua edeltävänä jaksena, parinmuodostusjaksona ja parittelun jälkeisenä jaksena; sekä mikroskooppiset munuaislöydökset F<sub>1</sub> -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 F<sub>1</sub> -sukupolvessa estävät NOAEL-pitoisuuden määrittämisen F<sub>1</sub> -sukupolven yleisen ja kehitystoksisuuden kannalta. Tutkimuksissa ei kuitenkaan ilmennyt vaikutusta käyttäytymistä koskeviin indikaattoreihin tai hedelmällisyys- tai lisääntymisparametreihin millään annostasolla kummallakaan sukupuolella, joten NOAEL-pitoisuuden katsottiin olevan 30 mg/kg/annos käyttäytymistä koskevien arviointien, hedelmällisyyden ja lisääntymiskyvyn osalta F<sub>1</sub> -eläimillä. Luspatersepti siirtyi tiineiden rottien ja kaniin istukan läpi ja erittyi 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 sukukypsyysien 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  
Sakkarosi  
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

4 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 injektiokuiva-aine, liuosta varten

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

### Reblozyl 75 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

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

Pakkauskoko: 1 injektiopullo

## 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-injektiopulloja 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 injektiopullosta ja pyyhi sen yläosa alkoholipyyhkeellä.
2. Reblozyl 25 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten  
Lisää 0,68 ml injektioihin käytettävää vettä injektiopulloon ruiskulla, jossa on sopivat astemerkinnot, ja ohjaa virtaus neulalla kylmäkuivattuun jauheeseen. Anna seistä paikoillaan minuutin ajan. Yhdestä 25 mg:n kerta-annosinjektiopullosta saadaan vähintään 0,5 ml 50 mg/ml luspaterseptia.  
  
Reblozyl 75 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten  
Lisää 1,6 ml injektioihin käytettävää vettä injektiopulloon ruiskulla, jossa on sopivat astemerkinnot, ja ohjaa virtaus neulalla kylmäkuivattuun jauheeseen. Anna seistä paikoillaan minuutin ajan. Yhdestä 75 mg:n kerta-annosinjektiopullosta 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 injektiopulloa 30 sekunnin ajan pyörivällä liikkeellä. Lopeta pyörittäminen ja anna injektiopullon olla paikoillaan pystyasennossa 30 sekunnin ajan.
5. Tarkasta injektiopullo liukseen liukenemattoman jauheen varalta. Jos liukenematonta jauhetta on havaittavissa, toista vaihe 4, kunnes jauhe on täysin liuennut.
6. Käännä injektiopullo ylösalaisin ja pyöritä sitä varovasti ylösalaisin 30 sekunnin ajan. Siirrä injektiopullo takaisin oikein päin pystyasentoon ja anna sen olla paikoillaan 30 sekunnin ajan.
7. Toista vaihe 6 vielä seitsemän kertaa varmistaaksesi, että injektiopullon 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 tietopakettien, 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 tarkastusluettelo 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 määrääjän 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 Celgenelle 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 annettava potilaskortti hedelmällisessä iässä olevalle naiselle hoitoa aloitettaessa. Terveydenhuollon ammattilaisen on kysyttävä hedelmällisessä iässä olevalta naiselta ennen jokaista seuraavaa antokertaa, onko hänellä potilaskortti, ja annettava tarvittaessa hänelle uusi kortti. Potilaskortti sisältää seuraavat olennaiset tiedot:

- 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. Sitä käytetään aikuisille, jotka ovat jo käyttäneet tai eivät voi käyttää erytropoietiinihoitoja.

##### **Beetatalassemia**

$\beta$ -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 aikuisille, joilla on  $\beta$ -talassemia ja jotka tarvitsevat punasolusiirtoja.

##### **Miten Reblozyl toimii**

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

Reblozyl-valmisteen käyttö vähentää punasolusiirtojen tarvetta.

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

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

### **Älä käytä Reblozyl-valmistetta**

- jos olet allerginen luspatarseptille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana (ks. kohta Raskaus)

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, jos

- olet  $\beta$ -talassemiaapotilas ja sinulta on poistettu perna. Riskisi saada verihyytymä voi olla suurentunut. Lääkäri keskustelee kanssasi muista mahdollisista riskitekijöistä, jotka saattavat lisätä riskiäsi – näitä ovat:
  - hormonikorvaushoito tai
  - aiempi verihyytymä.Lääkäri voi käyttää ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä tai lääkkeitä, joilla vähennetään verihyytymän riskiä.
- sinulla on joskus ollut korkea verenpaine – koska Reblozyl voi nostaa verenpainetta. Verenpaineesi tarkistetaan ennen kuin sinulle annetaan Reblozyl-valmistetta ja koko hoidon ajan.

### **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 tulemistä. Reblozyl voi vahingoittaa syntymätöntä lasta.
- Lääkäri järjestää raskaustestin ennen hoidon aloittamista.
- 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 käytetään**

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

Reblozyl annetaan pistoksena ihon alle.

## **Miten paljon sinulle annetaan lääkettä**

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

- Suositeltu aloitusannos on 1,0 mg jokaista painokiloa 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.
- verihyytymät
- silmien ympäröivän, kasvojen, huulten, suun, kielen tai kurkun turvotus
- allergiset reaktiot
- ihottumat.

## Muita haittavaikutuksia ovat:

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

- rintakehän infektio
- hengitysvaikeudet tai hengenahdistus
- virtsatieinfektio
- heitehuimaus, päänsärky
- ripuli, pahoinvointi
- selkäkipu, nivelkipu tai luukipu
- väsymyksen tai heikkouden tunne

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

- influenssaoireet
- pyörrytys, pyörimisen tunne
- korkea verenpaine, johon ei liity oireita tai johon liittyy päänsärkyä
- punoitus, polttelu ja kipu pistoskohdassa (pistoskohdan reaktiot)
- korkea veren virtsahappopitoisuus (näkyvät testeissä).

### 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.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 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. 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 jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

#### Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta 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 ajan 2 °C – 8 °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 °C – 8 °C:n lämpötilassa.

Käyttökuntoon saatettu liuos ei saa jäätyä.

### Annoksen laskeminen

Kokonaisannos potilaan painon (kg) mukaan voidaan laskea seuraavasti:

Kokonaisannos (mg) = annos (mg) 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 injektiopullo	0,68 ml	50 mg/ml (0,5 ml)
75 mg:n injektiopullo	1,6 ml	50 mg/ml (1,5 ml)

1. Poista värillinen korkki injektiopullosta ja pyyhi sen yläosa alkoholipyyhkeellä.
2. Lisää steriiliä injektioihin käytettävää vettä injektiopulloon ruiskulla, jossa on sopivat astemerkinnät, 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 injektiopulloa 30 sekunnin ajan pyörivällä liikkeellä. Lopeta pyörittäminen ja anna injektiopullon olla paikoillaan pystyasennossa 30 sekunnin ajan.
5. Tarkasta injektiopullo liuokseen liukenemattoman jauheen varalta. Jos liukenematonta jauhetta on havaittavissa, toista vaihe 4, kunnes jauhe on täysin liuennut.
6. Käännä injektiopullo ylösalaisin ja pyöritä sitä varovasti ylösalaisin 30 sekunnin ajan. Siirrä injektiopullo takaisin oikein päin pystyasentoon ja anna sen olla paikoillaan 30 sekunnin ajan.
7. Toista vaihe 6 vielä seitsemän kertaa varmistaaksesi, että injektiopullon 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 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 injektioita on miellyttävämpi käyttää.

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. Saata käyttökuntoon asianmukainen määrä Reblozyl-injektiopulloja 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 injektiopullosta vain yksi annos.

### Hävittäminen

Hävitä käyttämätön lääkevalmiste tai jäte paikallisten vaatimusten mukaisesti.