

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Reblozyl 25 mg stungulyfsstofn, lausn

Reblozyl 75 mg stungulyfsstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Reblozyl 25 mg stungulyfsstofn, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 25 mg af luspatercepti. Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 50 mg af luspatercepti.

Reblozyl 75 mg stungulyfsstofn, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 75 mg af luspatercepti. Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 50 mg af luspatercepti.

Luspatercept er framleitt með raðbrigðærðatækni í eggjastokkafrumum úr kínahömstrum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn (stungulyfsstofn).

Hvitt eða beinhvitt frostþurrkað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Reblozyl er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum með blóðleysi sem er háð blóðgjöfum, vegna mergrangvaxtarheilkennis (myelodysplastic syndromes) með mjög litla, litla og meðalmikla áhættu (sjá kafla 5.1).

Reblozyl er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum með blóðleysi sem er háð og ekki háð blóðgjöfum, í tengslum við beta-dvergekornablóðleysi (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð blóðsjúkdóma skal hefja meðferð.

Skammtar

Mæla skal blóðrauðagildi hjá sjúklingum fyrir hverja Reblozyl gjöf. Ef gefin eru rauð blóðkorn áður en skammturinn er gefinn, skal nota blóðrauðagildi sem tekin eru fyrir blóðgjöfina til að ákveða skammtinn.

Ráðlagður upphafsskammtur af Reblozyl er 1 mg/kg gefinn einu sinni á 3 vikna fresti.

- *Mergrangvaxtarheilkenni*

Ráðlögð kjörþéttni blóðrauða er á bilinu 10 g/dl til 12 g/dl. Skammtaaukning vegna ófullnægjandi svörunar er sýnd hér að neðan.

Tafla 1: Skammtaaukning vegna ófullnægjandi svörunar

1 mg/kg skammtur	Skammtaaukning
Eftir a.m.k. 2 skammta í röð af skammtinum 1 mg/kg og sjúklingur: • þarf enn á gjöf rauðra blóðkorna að halda eða • nær ekki þéttni blóðrauða sem nemur ≥ 10 g/dl og aukning blóðrauða nemur < 1 g/dl	• Auka á skammtinn í 1,33 mg/kg
1,33 mg/kg skammtur	Skammtaaukning
Eftir a.m.k. 2 skammta í röð af skammtinum 1,33 mg/kg og sjúklingur: • þarf enn á gjöf rauðra blóðkorna að halda eða • nær ekki þéttni blóðrauða sem nemur ≥ 10 g/dl og aukning blóðrauða nemur < 1 g/dl	• Auka á skammtinn í 1,75 mg/kg

Ekki á að auka skammtinn oftar en á 6 vikna fresti (2 lyfjagjafir) og ekki umfram hámarksskammtinn 1,75 mg/kg á 3 vikna fresti. Ekki á að auka skammtinn samstundis eftir frestun skammts.

Fyrir sjúklinga sem fyrir skammt voru með blóðrauðagildi > 9 g/dl og eru enn ekki orðnir óháðir blóðgjöfum, gæti reynst nauðsynlegt að auka skammtinn samkvæmt mati læknis. Ekki er hægt að útiloka hættuna á að blóðrauði aukist umfram viðmiðunarþröskuldinn með samhliða blóðgjöf.

Ef svörun sjúklings hverfur (þ.e. að vera óháður blóðgjöfum) á að auka Reblozyl skammtinn um eitt skammtabil (sjá töflu 2).

- *β -dvergekornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum*

Hjá sjúklingum sem ná ekki svörun, skilgreint sem minnkuð þörf fyrir gjöf rauðra blóðkorna um að minnsta kosti þriðjung eftir ≥ 2 skammta í röð (6 vikur) við upphafsskammtinn 1 mg/kg, á að auka skammtinn í 1,25 mg/kg. Ekki skal auka skammtinn umfram hámarksskammtinn 1,25 mg/kg á 3 vikna fresti.

Ef svörun sjúklings hverfur (ef þörf fyrir gjöf rauðra blóðkorna eykst aftur eftir upprunalega svörun), á að auka skammtinn um eitt skammtabil (sjá töflu 3).

- *β -dvergekornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum*

Ef sjúklingar ná ekki svörun eða ná ekki að viðhalda svörun, skilgreindri sem aukningu frá upphafsgildi á blóðrauða sem nemur ≥ 1 g/dl áður en skömmtun fer fram, eftir ≥ 2 skammta í röð (6 vikur) við sömu skömmtun (án blóðgjafa, þ.e. a.m.k. 3 vikum eftir síðustu blóðgjöf), skal auka skammtinn um eitt skammtabil (sjá töflu 3). Skammturinn á ekki að vera stærri en hámarksskammtur sem nemur 1,25 mg/kg á 3 vikna fresti.

Aukning skammta yfir á næsta stig

Aukning skammta yfir á næsta stig, byggt á núverandi skammti, er gefin upp hér að neðan.

Tafla 2: Aukning skammta yfir á næsta stig fyrir mergrangvaxtarheilkenni

Núverandi skammtur	Aukinn skammtur
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

Tafla 3: Aukning skammta yfir á næsta stig fyrir β -dvergekornablóðleysi

Núverandi skammtur	Aukinn skammtur
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

* Á aðeins við um β -dvergekornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum.

Skammtaminnkun og frestun skammta

Ef blóðrauðinn eykst um > 2 g/dl innan 3 vikna án blóðgjafar, frá blóðrauðagildi við fyrri skammt, á að minnka Reblozyl skammtinn um eitt skammtabil.

Ef blóðrauðinn er ≥ 12 g/dl án blóðgjafar í a.m.k. 3 vikur á að fresta skammti þar til blóðrauði er ≤ 11 g/dl. Ef einnig er um samhliða hraða aukningu á blóðrauða að ræða frá blóðrauðagildi við fyrri skammt (> 2 g/dl innan 3 vikna án blóðgjafar), skal íhuga að minnka skammtinn um eitt bil eftir frestun skammtsins.

Ekki skal minnka skammtinn niður fyrir 0,8 mg/kg (fyrir mergrangvaxtarheilkenni eða β -dvergekornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum) eða niður fyrir 0,6 mg/kg (fyrir β -dvergekornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum).

Minnkaður skammtur meðan á meðferð með luspatcepti stendur er gefinn upp hér að neðan.

Tafla 4: Minnkaður skammtur fyrir mergrangvaxtarheilkenni

Núverandi skammtur	Minnkaður skammtur
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tafla 5: Minnkaður skammtur fyrir β -dvergekornablóðleysi

Núverandi skammtur	Minnkaður skammtur
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

* Á aðeins við um β -dvergekornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum.

Breytingar á skömmtum vegna aukaverkana

Leiðbeiningar um hlé eða minnkun á skömmtum vegna aukaverkana sem tengjast luspatcepti er að finna í töflu 6.

Tafla 6: Leiðbeiningar varðandi breytingar á skömmtum

Aukaverkanir tengdar meðferð*	Leiðbeiningar varðandi skammta
Aukaverkanir af stigi 2 (sjá kafla 4.8), þ.m.t. háþrýstingur af stigi 2 (sjá kafla 4.4 og 4.8)	- Gera skal hlé á meðferð - Hefja skal meðferð á ný með fyrri skammti þegar aukaverkun hefur batnað eða náð upphafsgildi á ný

Aukaverkanir tengdar meðferð*	Leiðbeiningar varðandi skammta
Háþrýstingur af stigi ≥ 3 (sjá kafla 4.4 og 4.8)	- Gera skal hlé á meðferð - Hefja skal meðferð á ný með minni skammti þegar stjórn er náð á blóðþrýstingi í samræmi við leiðbeiningar um minnkun skammta
Aðrar viðvarandi aukaverkanir af stigi ≥ 3 (sjá kafla 4.8)	- Gera skal hlé á meðferð - Hefja skal meðferð á ný með fyrri skammti eða minni skammti þegar aukaverkun hefur batnað eða náð upphafsgildi á ný, í samræmi við leiðbeiningar um minnkun skammta
Blóðmyndandi fyrirferð utan mergs (extramedullary haemopoiesis masses) sem veldur alvarlegum fylgikvillum (sjá kafla 4.4 og 4.8)	Hætta skal meðferð

* Stig 1: vægar; stig 2: í meðallagi; stig 3: svæsnar; og stig 4: lífshættulegar.

Ef gleymist að gefa lyfið

Ef áætluð lyfjagjöf gleymist eða er frestað skal gefa sjúklingnum Reblozyl eins fljótt og auðið er og halda áfram skammtagjöf samkvæmt því sem ávísað er með að minnsta kosti 3 vikum á milli skammta.

Ef svörun hverfur hjá sjúklingum

Ef svörun við Reblozyl hverfur hjá sjúklingum skal meta orsakapætti (t.d. blæðingartilvik). Ef dæmigerðar orsakir fyrir hvarfi blóðfræðilegrar svörunar eru útilokaðar, skal íhuga skammtaaukningu eins og lýst er hér að ofan fyrir viðkomandi ábendingu sem verið er að veita meðferð við (sjá töflu 2 og töflu 3).

Meðferð hætt

Hætta skal notkun Reblozyl ef þörf fyrir blóðgjöf hjá sjúklingum minnkar ekki (fyrir sjúklinga með β -dvergekornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum), eða hækkun verður ekki á blóðrauða frá upphafsgildi án blóðgjafa (fyrir sjúklinga með β -dvergekornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum), eða þörf fyrir blóðgjöf minnkar þ.m.t. engin hækkun á blóðrauða frá upphafsgildi (fyrir sjúklinga með mergrangvaxtarheilkenni) eftir 9 vikna meðferð (3 skammta) af hámarksskammti ef engar aðrar skýringar á skorti á svörun finnast (t.d. blæðing, skurðaðgerð, aðrir samhliða sjúkdómar) eða ef óásættanlegar eiturverkanir eiga sér stað á einhverjum tímapunkti.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt af Reblozyl (sjá kafla 5.2). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir varðandi sjúklinga með β -dvergekornablóðleysi sem eru ≥ 60 ára.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun upphafsskammts hjá sjúklingum með heildarbílirúbín $>$ eðlileg efri mörk og/eða alanín aminótransferasa (ALAT) eða aspartat aminótransferasa (ASAT) $< 3 \times$ eðlileg efri mörk (sjá kafla 5.2).

Ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta fyrir sjúklinga með ALAT eða ASAT $\geq 3 \times$ eðlileg efri mörk eða lifrarskemmd á stigi ≥ 3 skv. CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) vegna skorts á gögnum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun upphafsskammts hjá sjúklingum með vægt eða meðalmikið skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði [eGFR] einstaklings 30 til 89 ml/mín.).

Ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta fyrir sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR einstaklings < 30 ml/mín.) vegna skorts á klínískum gögnum (sjá kafla 5.2). Komið hefur í ljós að útsetning er hærri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi við upphaf meðferðar (sjá kafla 5.2). Þar af leiðandi skal hafa náði eftirlit með þessum sjúklingum með tilliti til aukaverkana og breyta skal skömmtum með viðeigandi hætti (sjá töflu 6).

Börn

Notkun Reblozyl á ekki við hjá börnum við ábendingunni mergrangvaxtarheilkenni, eða hjá börnum undir 6 ára aldri við β -dvergekornablóðleysi. Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Reblozyl hjá börnum á aldrinum 6 ára til allt að 18 ára við β -dvergekornablóðleysi. Sjá forklinískar upplýsingar í kafla 5.3.

Lyfjagjöf

Til notkunar undir húð.

Eftir blöndun á að gefa Reblozyl lausn með inndælingu undir húð á upphandlegg, læri eða kvið. Reikna skal út nákvæmt heildarrúmmál skammts af blandaðri lausn sem þarf fyrir sjúklinginn og draga það hægt úr stakskammta hettuglasinu/glösunum upp í sprautu.

Ráðlagt hámarksrúmmál af lyfi á hverjum stungustað er 1,2 ml. Ef þörf er á meira en 1,2 ml skal skipta heildarrúmmálinu upp og gefa álíka mikið rúmmál í hverri inndælingu á mismunandi stungustöðum á sama svæði en á hinum helmingi líkamans.

Ef þörf er á fleiri en einni inndælingu verður að nota nýja sprautu og nál fyrir hverja inndælingu undir húð. Ekki skal gefa meira en einn skammt úr hverju hettuglasi.

Ef Reblozyl lausnin hefur verið geymd í kæli eftir blöndun skal taka hana úr kælinum 15-30 mínútum fyrir inndælingu til að hún nái stofuhita. Þetta gerir inndælinguna þægilegri.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Meðganga (sjá kafla 4.6).
- Sjúklingar sem þurfa á meðferð að halda til að ná stjórn á blóðmyndandi fyrirferð utan mergs (sjá kafla 4.4)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Blóðsegarek

Hjá sjúklingum með β -dvergekornablóðleysi var greint frá blóðsegareki hjá 3,6% (8/223) sjúklinga sem fengu meðferð með luspatercepti í tvíblinda fasa lykilrannsóknarinnar og sem voru háðir blóðgjöfum og hjá 0,7% (1/134) sjúklinga sem ekki voru háðir blóðgjöfum, meðan á opna fasa lykilrannsóknarinnar stóð. Blóðsegarek sem greint var frá var m.a. segamyndun í

djúpum bláæðum, segamyndun í portæð, lungnasegarek, blóðþurrðarslag í heila og grunnlæg segabláæðabólga (sjá kafla 4.8). Allir sjúklingar sem fengu blóðsegarek höfðu gengist undir miltisnám og höfðu að minnsta kosti einn annan áhættuþátt fyrir myndun blóðsegareks (t.d. sögu um blóðflagnafjölgun eða samhliða notkun hormónauppbótarmeðferðar). Ekki var fylgni milli blóðsegareksatvika og hækkaðra blóðrauðagilda. Vega skal mögulegan ávinning af meðferð með luspatercepti á móti mögulegri hættu á blóðsegareki hjá sjúklingum með β -dvergekornablóðleysi sem gengist hafa undir miltisnám og hafa aðra áhættuþætti fyrir myndun blóðsegareks. Íhuga skal fyrirbyggjandi segavarnarmeðferð samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum hjá sjúklingum með β -dvergekornablóðleysi sem eru í aukinni hættu.

Hjá sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni var greint frá blóðsegareki hjá 3,9% (13/335) sjúklinga sem fengu meðferð með luspatercepti. Blóðsegarek sem greint var frá var m.a. blóðþurrð í heila og heilablóðfall hjá 1,2% (4/335) sjúklinga. Öll tilvik blóðsegareks komu fram hjá sjúklingum með verulega áhættuþætti (gáttatif, heilablóðfall eða hjartabilun og útlægan æðasjúkdóm) og ekki var fylgni á milli þessa og hækkaðra blóðrauðagilda, blóðflagnafjölda eða háþrýstings.

Blóðmyndandi fyrirferð utan mergs

Hjá sjúklingum með β -dvergekornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum varð vart við blóðmyndandi fyrirferð utan mergs hjá 3,2% (10/315) sjúklinga sem fengu meðferð með luspatercepti í lykilrannsókninni og í langtímarannsókn á eftirfylgni. Vart varð við einkenni mænuferingar vegna blóðmyndandi fyrirferðar utan mergs hjá 1,9% (6/315) sjúklinga sem fengu meðferð með luspatercepti (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum með β -dvergekornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum varð vart við blóðmyndandi fyrirferð utan mergs hjá 6,3% (6/96) sjúklinga sem fengu meðferð með luspatercepti í lykilrannsókninni. Einkenni mænuferingar (spinal cord compression) vegna blóðmyndandi fyrirferðar utan mergs komu fram hjá 1% (1/96) sjúklinga sem fengu meðferð með luspatercepti. Í opna hluta rannsóknarinnar varð vart við blóðmyndandi fyrirferð utan mergs hjá tveimur sjúklingum í viðbót, þ.e. alls 8/134 (6%) sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Blóðmyndandi fyrirferð utan mergs getur versnað hjá sjúklingum og þeir kunna að fá fylgikvilla meðan á meðferð stendur. Teikn og einkenni geta verið breytileg eftir líffærum. Hafa skal eftirlit með sjúklingum í upphafi meðferðar og meðan á meðferð stendur m.t.t. einkenna og teikna eða fylgikvilla af völdum blóðmyndandi fyrirferðar utan mergs og skulu þeir fá meðferð samkvæmt klínískum leiðbeiningum. Hætta á meðferð með luspatercepti ef blóðmyndandi fyrirferð utan mergs veldur alvarlegum fylgikvillum.

Hækkaður blóðþrýstingur

Í lykilrannsóknum á mergrangvaxtarheilkenni og β -dvergekornablóðleysi hjá sjúklingum sem fengu meðferð með luspatercepti var hækkun á slagbils- og hlébilsþrýstingi að meðaltali allt að 5 mmHg frá upphafsgildi (sjá kafla 4.8).

Vart varð við herra nýgengi háþrýstings á fyrstu 12 mánuðum meðferðar með luspatercepti hjá sjúklingum með β -dvergekornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum (sjá kafla 4.8).

Aðeins má hefja meðferð ef viðunandi stjórn hefur náðst á blóðþrýstingi. Hafa skal eftirlit með blóðþrýstingi fyrir hverja gjöf luspatercepts. Mögulega þarf að breyta eða seinka skammtinum af luspatercepti og meðhöndla skal sjúklinga við háþrýstingi í samræmi við núgildandi klínískar leiðbeiningar (sjá töflu 6 í kafla 4.2). Endurmeta skal hugsanlegan ávinning af meðferð með Reblozyl ef um er að ræða viðvarandi háþrýsting eða versnun háþrýstings sem þegar var fyrir hendi.

Áverkabrot

Hjá sjúklingum með β -dvergkornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum varð vart við áverkabrot hjá 0,4% (1/223) sjúklinga sem fengu meðferð með luspatercepti.

Hjá sjúklingum með β -dvergkornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum varð vart við áverkabrot hjá 8,3% (8/96) þeirra sem fengu meðferð með luspatercepti. Upplýsa skal sjúklinga um hættuna á áverkabroti.

Hjálparefni

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Pólýsorbit 80

Lyfið inniheldur 0,1 mg af pólýsorbiti 80 í hverju 25 mg/hettuglasi eða 0,3 mg af pólýsorbiti 80 í hverju 75 mg/hettuglasi sem samsvarar 0,2 mg/ml. Pólýsorbit getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar, klínískar rannsóknir á milliverkunum. Samhliða notkun lyfja sem klóbinda járn hafði engin áhrif á lyfjahvörf luspatercepts.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvarnir kvenna

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Reblozyl stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammtinn. Áður en meðferð með Reblozyl er hafin, verður að framkvæma þungunarpróf hjá konum sem geta orðið þungaðar og afhenda þeim sjúklingakort.

Meðganga

Ekki má hefja meðferð með Reblozyl ef konan er þunguð (sjá kafla 4.3). Engin gögn liggja fyrir um notkun Reblozyl hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvefkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota Reblozyl á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Hætta skal notkun Reblozyl ef þungun á sér stað hjá sjúklingi.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort luspatercept eða umbrotsefni skiljast út í brjóstamjól. Luspatercept greindist í mjólk hjá mjólkandi rottum (sjá kafla 5.3). Vegna þess að aukaverkanir á nýbura/ungbörn af völdum luspatercepts eru ekki þekktar, þarf að vega og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf meðan á meðferð með Reblozyl stendur og í 3 mánuði eftir síðasta skammtinn eða hætta meðferð með Reblozyl.

Frjósemi

Áhrif luspatercepts á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt. Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknum gæti luspatercept stofnað frjósemi kvenna í hættu (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Reblozyl hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Viðbragðsflýttir við framkvæmd slíkra athafna gæti verið skertur vegna hættu á þreytu, svima, sundli eða yfirliði (sjá kafla 4.8). Því skal ráðleggja sjúklingum að gæta varúðar þar til þeir hafa fundið hvaða áhrif verða á hæfni þeirra til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

- *Mergrangvaxtarheilkenni*

Algengustu aukaverkanirnar af lyfinu sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu Reblozyl (a.m.k. 15% sjúklinga) voru þreyta, niðurgangur, ógleði, þröttleysi, sundl, útlímabjúgur og bakverkur. Algengustu 3. $\geq$ stigs aukaverkanirnar af lyfinu sem tilkynnt var um (hjá a.m.k. 2% sjúklinga) voru m.a. háþrýstingur (12,5%), yfirlið (3,6%), mæði (2,7%), þreyta (2,4%) og blóðflagnafæð (2,4%). Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar af lyfinu sem tilkynnt var um (hjá a.m.k. 1% sjúklinga) voru þvagfærasýking (1,8%), mæði (1,5%) og bakverkur (1,2%).

Þröttleysi, þreyta, ógleði, niðurgangur, háþrýstingur, mæði, sundl og höfuðverkur komu oftast fyrir á fyrstu 3 mánuðum meðferðar.

Meðferð var hætt vegna aukaverkunar hjá 10,1% sjúklinga sem fengu meðferð með luspatercepti. Algengasta ástæðan fyrir því að meðferð var hætt í hópnum sem fékk meðferð með luspatercepti var versnun á undirliggjandi mergrangvaxtarheilkenni.

Skömmtum var frestað vegna þess að blóðrauðagildi voru ≥ 12 g/dl fyrir skammt hjá 24,3% sjúklinga sem fengu meðferð með luspatercepti.

- *β -dvergekornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum*

Algengustu aukaverkanirnar af lyfinu sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu Reblozyl (að minnsta kosti 15% sjúklinga) voru höfuðverkur, beinverkir og liðverkir. Algengasta 3. $\geq$ stigs aukaverkun af lyfinu var þvagsýrudreyri. Alvarlegustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru blóðsegarek, þ.e. segamyndun í djúpum bláæðum, blóðþurrðarslag í heila, segamyndun í portæð og lungnasegarek (sjá kafla 4.4).

Beinverkir, þröttleysi, þreyta, sundl og höfuðverkur komu oftast fyrir á fyrstu 3 mánuðum meðferðar.

Meðferð var hætt vegna aukaverkunar hjá 2,6% sjúklinga sem fengu meðferð með luspatercepti. Aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferð var hætt í luspatercept arminum voru liðverkir, bakverkir, beinverkir og höfuðverkur.

- *β -dvergekornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum*

Algengustu aukaverkanirnar af lyfinu sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu Reblozyl (að minnsta kosti 15% sjúklinga) voru beinverkir, höfuðverkur, liðverkir, bakverkir, vægur háþrýstingur og háþrýstingur. Alvarlegasta 3. $\geq$ stigs aukaverkunin (a.m.k. 2% sjúklinga) sem tilkynnt var um var áverkabrot. Mænuferging vegna blóðmyndandi fyrirferðar utan mergs kom fram hjá 1% sjúklinga.

Beinverkir, bakverkir, sýking í efri hluta öndunarfæra, liðverkir, höfuðverkur og vægur háþrýstingur komu oftast fyrir á fyrstu 3 mánuðum meðferðar.

Meirihluti aukaverkana reyndist ekki alvarlegur og kallaði ekki á að meðferð væri hætt. Meðferð var hætt vegna aukaverkana hjá 3,1% sjúklinga sem fengu meðferð með luspatercepti. Aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferð var hætt voru mænuferging, blóðmyndun utan mergs og liðverkir.

Tafla yfir aukaverkanir

Hæsta tíðni hvernar aukaverkunar sem kom fyrir og var tilkynnt hjá sjúklingum í lykilrannsóknunum m.t.t. mergrangvaxtarheilkennis, β -dvergekornablóðleysis og í langtímarannsókninni á eftirfylgni er sýnd í töflu 7 hér að neðan. Aukaverkanirnar eru taldar upp hér á eftir samkvæmt flokkun eftir líffærum og kjörhugtökum. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 7: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með Reblozyl við mergrangvaxtarheilkenni og/eða β -dvergekornablóðleysi í lykilrannsóknunum fjórum

Flokkun eftir líffærum	Kjörhugtak	Tíðni (öll stig) fyrir mergrangvaxtar- heilkenni	Tíðni (öll stig) fyrir β -dvergekorna- blóðleysi
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Berkjubólga	Algengar	Algengar ^a
	Þvagfærasýking	Mjög algengar	Algengar ^a
	Öndunarvegarsýking	Algengar	
	Sýking í efri hluta öndunarveg	Algengar	Mjög algengar ^a
	Inflúensa	Algengar	Mjög algengar
Blóð og eitlar	Blóðmyndun utan mergs ^{VI}	Tíðni ekki þekkt ^{VII}	Algengar
	Blóðflagnafæð	Algengar	
Ónæmiskerfi	Ofnæmi ^{I, VI}	Algengar	Algengar
Efnaskipti og næring	Þvagsýrudreyri	Algengar	Algengar
	Vessaþurrð	Algengar	
	Minnkuð matarlyst	Algengar	
	Ójafnvægi á blóðsöltum ^{IX}	Mjög algengar	
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Algengar	Mjög algengar ^b
	Kvíði	Algengar	Algengar
	Pírringur		Algengar
	Ringlunarástand	Algengar	
Taugakerfi	Sundl	Mjög algengar	Mjög algengar
	Höfuðverkur	Mjög algengar	Mjög algengar
	Mígreni		Algengar ^b
	Mænuferging ^{VI}		Algengar
	Yfirlið/yfirliðstilfinning	Algengar	Algengar ^a
Eyru og vöndarhús	Svimi/stöðutengdur svimi	Algengar	Algengar ^a
Hjarta	Gáttatif	Algengar	
	Hjartabilun	Algengar	
Æðar	Vægur háþrýstingur		Mjög algengar ^b
	Háþrýstingur ^{II, VI}	Mjög algengar	Mjög algengar
	Hraðtaktur	Algengar	
	Blóðsegarek ^{IV, VI}	Algengar	Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti	Mjög algengar	
	Blóðnasir	Algengar	Algengar ^b
	Mæði ^{VIII}	Mjög algengar	Algengar

Flokkun eftir líffærum	Kjörhugtak	Tíðni (öll stig) fyrir mergrangvaxtar- heilkenni	Tíðni (öll stig) fyrir β-dvergekorna- blóðleysi
Meltingarfæri	Kviðverkir	Algengar	Mjög algengar ^b
	Óþægindi í kvið	Algengar	
	Niðurgangur	Mjög algengar	Mjög algengar ^a
	Ógleði	Mjög algengar	Mjög algengar
Húð og undirhúð	Ofsvitnun	Algengar	
Stoðkerfi og bandvefur	Bakverkir	Mjög algengar	Mjög algengar
	Liðverkir ^{VI}	Algengar	Mjög algengar
	Beinverkir ^{VI}	Algengar	Mjög algengar
	Vöðvaverkir	Algengar	
	Vöðvamáttleysi	Algengar	
Nýru og þvaggfæri	Próteinmiga		Algengar ^b
	Albúmínmiga		Algengar ^b
	Nýrnaskaði ^X	Algengar	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Brjóstverkur ótengdur hjarta	Algengar	
	Inflúensulík veikindi	Algengar	
	Þreyta	Mjög algengar	Mjög algengar ^a
	Þróttleysi	Mjög algengar	Mjög algengar
	Viðbrögð á stungustað ^{III, VI}	Algengar	Algengar
	Útlimabjúgur	Mjög algengar	
Rannsóknaniðurstöður	Hækkaður alanín amínótransferasi	Algengar	Algengar ^V
	Hækkaður aspartat amínótransferasi	Algengar	Mjög algengar ^V
	Hækkaður gallrauði í blóði	Algengar	Mjög algengar ^V
	Hækkaður gamma-glútamýltransferasi	Algengar	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Áverkabrot ^{VI}		Algengar ^b

Lykilrannsóknirnar fjórar eru ACE-536-MDS-001 (mergrangvaxtarheilkenni sem svarar ekki eða þolir ekki meðferð með lyfjum sem örva rauðkornamyndun), ACE-536-MDS-002 (MDS), ACE-536-B-THAL-001 (β-dvergekornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum) og ACE-536-B-THAL-002 (β-dvergekornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum).

^I Ofnæmi felur í sér bjúg á augnlokum, lyfjaofnæmi, þrota í andliti, bjúg í augntóttarhimnu, bjúg í andliti, ofnæmisbjúg, þrota í vörum og lyfjaútbrot.

^{II} Háþrýstingur felur í sér eðlislægan háþrýsting, háþrýsting og bráðan háþrýsting.

^{III} Viðbrögð á stungustað fela í sér roða á stungustað, kláða á stungustað, þrota á stungustað og útbrot á stungustað.

^{IV} Blóðsegarek felur í sér segamyndun í djúpum bláæðum, segamyndun í portæð, blóðþurrðarslag í heila og lungnasegarek.

^V Tíðni er byggð á rannsóknargildum á öllum stigum.

^{VI} Sjá kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverkunum.

^{VII} Einungis skráð eftir markaðssetningu.

^{VIII} Mæði felur í sér mæði við áreynslu í ACE-536-MDS-002.

^{IX} Ójafnvægi á blóðsöltum felur í sér efnaskiptaraskanir í tengslum við bein, kalk, magnesíum og fosfór og raskanir á jafnvægi blóðsalta og vökva.

^X Aukaverkunin felur í sér svipuð/skyld heiti.

^a Aukaverkanir sem komu fram í rannsókn á β-dvergekornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum, ACE-536-B-THAL-001.

^b Aukaverkanir sem komu fram í rannsókn á β-dvergekornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum, ACE-536-B-THAL-002.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Beinverkir

Tilkynnt var um beinverki hjá 2,4% sjúklinga með mergrangvaxtarheilkenni sem fengu meðferð með luspatercepti og voru öll tilvik af stigi 1-2.

Tilkynnt var um beinverki hjá 19,7% sjúklinga með β -dvergkornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum sem fengu meðferð með luspatercepti (lyfleysa 8,3%) og voru flest tilvik (41/44) af stigi 1-2 og 3 tilvik af stigi 3. Eitt af þessum 44 tilvikum var alvarlegt og 1 tilvik leiddi til þess að meðferð var hætt. Beinverkir voru algengastir á fyrstu 3 mánuðunum (16,6%) samanborið við 4. til 6. mánuð (3,7%).

Tilkynnt var um beinverki hjá 36,5% sjúklinga með β -dvergkornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum sem fengu meðferð með luspatercepti (lyfleysa 6,1%) og voru flest tilvik (32/35) af stigi 1-2 og 3 tilvik voru af stigi 3. Enginn sjúklingur hætti meðferð vegna beinverkja.

Liðverkir

Tilkynnt var um liðverki hjá 7,2% sjúklinga með mergrangvaxtarheilkenni sem fengu meðferð með luspatercepti og voru 0,6% af $\geq$ stigi 3.

Tilkynnt var um liðverki hjá 19,3% sjúklinga með β -dvergkornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum sem fengu meðferð með luspatercepti (lyfleysa 11,9%) og leiddi það til þess að meðferð var hætt hjá 2 sjúklingum (0,9%).

Tilkynnt var um liðverki hjá 29,2% sjúklinga með β -dvergkornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum sem fengu meðferð með luspatercepti (lyfleysa 14,3%) og voru flest tilvik (26/28) af stigi 1-2 og 2 tilvik af stigi 3. Liðverkir leiddu til þess að meðferð var hætt hjá 1 sjúklingi (1%).

Háþrýstingur

Sjúklingar með mergrangvaxtarheilkenni og β -dvergkornablóðleysi sem fengu meðferð með luspatercepti höfðu að meðaltali allt að 5 mmHg hækkun á slagbils og hlébilsþrýstingi frá upphafsgildum sem ekki sást hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Tilkynnt var um háþrýsting hjá 12,5% sjúklinga með mergrangvaxtarheilkenni sem fengu meðferð með luspatercepti (lyfleysa 9,2%). Tilkynnt var um háþrýsting af stigi 3 hjá 25/335 sjúklingum (7,5%) sem fengu meðferð með luspatercepti (lyfleysa 3,9%).

Tilkynnt var um háþrýsting hjá 19,8% sjúklinga með β -dvergkornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum sem fengu meðferð með luspatercepti (lyfleysa 2%). Flest tilvik (16/19) voru af stigi 1-2 og voru 3 tilvik af stigi 3 (3,1%) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með luspatercepti (lyfleysa 0%). Vart varð við aukið nýgengi háþrýstings með tímanum á fyrstu 8-12 mánuðunum hjá sjúklingum með β -dvergkornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum sem fengu meðferð með luspatercepti. Sjá kafla 4.4.

Tilkynnt var um háþrýsting hjá 8,1% sjúklinga með β -dvergkornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum sem fengu meðferð með luspatercepti (lyfleysa 2,8%). Sjá kafla 4.4. Tilkynnt var um tilvik af stigi 3 hjá 4 sjúklingum (1,8%) sem fengu meðferð með luspatercepti (lyfleysa 0%).

Ofnæmi

Ofnæmislík viðbrögð voru m.a. bjúgur á augnlokum, lyfjaofnæmi, þroti í andliti, bjúgur í augntóttarhimnu, bjúgur í andliti, ofnæmisbjúgur, þroti í vörum og lyfjaútbrot.

Tilkynnt var um ofnæmislík viðbrögð hjá 4,6% sjúklinga með mergrangvaxtarheilkenni (lyfleysa 2,6%) og voru öll tilvik af stigi 1-2 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með luspatercepti.

Bjúgur í andliti kom fram hjá 3,1% sjúklinga með β -dvergekornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum (lyfleysa 0%).

Ofnæmislík viðbrögð komu fram hjá 4,5% sjúklinga með β -dvergekornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum sem fengu meðferð með luspatercepti (lyfleysa 1,8%) og voru öll tilvik af stigi 1-2. Ofnæmi leiddi til þess að meðferð var hætt hjá 1 sjúklingi (0,4%).

Viðbrögð á stungustað

Viðbrögð á stungustað voru m.a. roði á stungustað, kláði á stungustað, þroti á stungustað og útbrot á stungustað.

Tilkynnt var um viðbrögð á stungustað hjá 3,6% sjúklinga með mergrangvaxtarheilkenni.

Tilkynnt var um viðbrögð á stungustað hjá 2,2% sjúklinga með β -dvergekornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum (lyfleysa 1,8%) og voru öll tilvik af stigi 1 og ekkert þeirra leiddi til þess að meðferð var hætt.

Tilkynnt var um viðbrögð á stungustað hjá 5,2% sjúklinga með β -dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum (lyfleysa 0%) og voru öll tilvik af stigi 1 og ekkert þeirra leiddi til þess að meðferð var hætt.

Blóðsegarek

Blóðsegarek var m.a. segamyndun í djúpum bláæðum, segamyndun í portæð, blóðþurrðarslag í heila og lungnasegarek.

Tilkynnt var um blóðsegarek hjá 3,9% sjúklinga með mergrangvaxtarheilkenni (lyfleysa 3,9%). Blóðsegarek sem tilkynnt var um var m.a. blóðþurrð í heila og heilablóðfall hjá 1,2% sjúklinga. Öll tilvik blóðsegareks komu fram hjá sjúklingum með verulega áhættuþætti (gáttatif, heilablóðfall eða hjartabilun og útlægan æðasjúkdóm) og ekki var fylgni á milli þessa og hækkaðra blóðrauðagilda, blóðflagnafjölda eða háþrýstings. Sjá kafla 4.4.

Blóðsegarek kom fram hjá 3,6% sjúklinga með β -dvergekornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum sem fengu meðferð með luspatercepti (lyfleysa 0,9%).

Blóðsegarek (grunnlæg segabláæðabólga) kom fram hjá 0,7% sjúklinga í opna fasa lykirlrannsóknarinnar á β -dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum.

Öll tilvik sem tilkynnt var um voru hjá sjúklingum sem höfðu farið í miltisnám og höfðu að minnsta kosti einn annan áhættuþátt. Sjá kafla 4.4.

Blóðmyndandi fyrirferð utan mergs

Blóðmyndandi fyrirferð utan mergs kom fram hjá 10/315 (3,2%) sjúklingum með β -dvergekornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum sem fengu luspatercept (lyfleysa 0%). Fimm tilvik voru af stigi 1-2, fjögur af stigi 3 og eitt tilvik af stigi 4. Þrír sjúklingar hættu meðferð vegna blóðmyndandi fyrirferðar utan mergs. Sjá kafla 4.4.

Blóðmyndandi fyrirferð utan mergs kom fram hjá 6/96 (6,3%) sjúklingum með β -dvergekornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum sem fengu luspatercept (lyfleysa 2%). Flestar aukaverkanir (5/6) voru af stigi 2 og ein var af stigi 1. Einn sjúklingur hætti meðferð vegna blóðmyndandi fyrirferðar utan mergs. Í opna hluta rannsóknarinnar varð vart við blóðmyndandi fyrirferð utan mergs hjá tveimur sjúklingum í viðbót, þ.e. alls 8/134 (6%) sjúklingum. Flestir (7/8) voru með þessa aukaverkun af stigi 1-2 og hægt var að veita þeim hefðbundna klíniska meðferð. Hjá 6/8 sjúklingum var notkun luspatercepts haldið áfram eftir að aukaverkunin kom fram. Sjá kafla 4.4.

Blóðmyndandi fyrirferð utan mergs getur einnig komið fram eftir lengri meðferð með luspatercepti (þ.e. eftir 96 vikur).

Mænuferging

Mænuferging eða einkenni vegna blóðmyndandi fyrirferðar utan mergs kom fram hjá 6/315 (1,9%) sjúklingum með β -dvergekornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum sem fengu meðferð með luspatercepti (lyfleysa 0%). Fjórir sjúklingar hættu meðferð vegna ≥ 3 . stigs einkenna mænufergingar.

Mænuferging vegna blóðmyndandi fyrirferðar utan mergs kom fram hjá 1/96 (1%) sjúklingum með β -dvergekornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum með sögu um blóðmyndandi fyrirferð utan mergs sem fengu meðferð með luspatercepti (lyfleysa 0%). Sjúklingurinn hætti meðferð vegna 4. stigs einkenna mænufergingar. Sjá kafla 4.4.

Áverkabrot

Áverkabrot komu fram hjá 1 (0,4%) sjúklingi með β -dvergekornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum sem fékk meðferð með luspatercepti (lyfleysa 0%).

Áverkabrot komu fram hjá 8 (8,3%) sjúklingum með β -dvergekornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum sem fengu meðferð með luspatercepti (lyfleysa 2%) og var tilkynnt um tilvik af stigi ≥ 3 hjá 4 sjúklingum (4,2%) sem fengu meðferð með luspatercepti og 1 sjúklingi (2%) sem fékk lyfleysu.

Mótefnamyndun

Í klínískum rannsóknum á mergrangvaxtarheilkenni sýndi greining á 395 sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni, sem fengu meðferð með luspatercepti og hægt var að meta m.t.t. mótefna gegn luspatercepti, að 36 (9,1%) sjúklingar voru jákvæðir á prófi fyrir mótefnum gegn luspatercepti sem mynduðust meðan á meðferð stóð, þ.m.t. 18 (4,6%) sjúklingar sem höfðu hlutleysandi mótefni gegn luspatercepti.

Í klínískum rannsóknum á β -dvergekornablóðleysi sem er ýmist háð blóðgjöfum eða ekki háð blóðgjöfum, sýndi greining á 380 sjúklingum með β -dvergekornablóðleysi, sem fengu meðferð með luspatercepti og sem hægt var að meta m.t.t. mótefna gegn luspatercepti, að 7 (1,84%) sjúklingar voru jákvæðir á prófi fyrir mótefnum gegn luspatercepti sem mynduðust meðan á meðferð stóð, þ.m.t. 5 (1,3%) sjúklingar sem höfðu hlutleysandi mótefni gegn luspatercepti.

Þéttni luspatercepts í sermi hafði tilhneigingu til að minnka þegar mótefni gegn luspatercepti voru til staðar. Engin veruleg altæk ofnæmisviðbrögð voru tilkynnt hjá sjúklingum með mótefni gegn luspatercepti. Engin tengsl voru á milli ofnæmisviðbragða eða viðbragða á stungustað og þess að mótefni gegn luspatercepti væru til staðar. Hjá sjúklingum með mótefni gegn luspatercepti sem mynduðust meðan á meðferð stóð var líkleggra að tilkynnt væri um alvarlega meðferðartengda aukaverkun (69,4% [25/36] hjá sjúklingum sem voru jákvæðir fyrir mótefnum gegn luspatercepti *samanborið við* 45,7% [164/359] hjá sjúklingum sem voru neikvæðir fyrir mótefnum gegn luspatercepti) eða um 3. eða 4. stigs meðferðartengda aukaverkun (77,8% [28/36] hjá sjúklingum sem voru jákvæðir fyrir mótefnum gegn luspatercepti *samanborið við* 56,8% [204/359] hjá sjúklingum sem voru neikvæðir fyrir mótefnum gegn luspatercepti) samanborið við sjúklinga sem voru án mótefna gegn luspatercepti hjá þýðinu sem var með mergrangvaxtarheilkenni og var óháð blóðgjöfum.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með mergrangvaxtarheilkenni án járnkímfrumna (RS-)

Sjúklingar án járnkímfrumna eru líklegri til að fá alvarlegar aukaverkanir, meðferðartengdar aukaverkanir af stigi 5, aukaverkanir sem leiða til þess að meðferð með lyfinu er hætt eða skammtar minnkaðir samanborið við sjúklinga með járnkímfrumur (RS+). Í ACE-536-MDS-002 rannsókninni var hærri tíðni fyrir sumar aukaverkanir hjá sjúklingum án járnkímfrumna samanborið við sjúklinga með járnkímfrumur í báðum meðferðarhópunum. Þegar járnkímfrumu (RS) undirhóparnir í hópnum sem fékk luspatercept eru bornir saman komu þróttleysi, ógleði, uppköst, mæði, hósti, blóðsegarek, hækkaður alanín amínótransferasi,

hækkaður aspartat amínótransferasi og blóðflagnafæð oftast fram hjá undirhópnum án járnkímfrumna (RS-).

Sjúklingar með mergrangvaxtarheilkenni með óstökkbreytta stöðu SF3B1

Sjúklingar með óstökkbreytta stöðu SF3B1 eru líklegri til að fá 3. eða 4. stigs meðferðartengdar aukaverkanir, alvarlegar aukaverkanir, 5. stigs meðferðartengdar aukaverkanir, aukaverkanir sem leiða til þess að meðferð með lyfinu er hætt, skammtar minnkaðir eða hlé gert á skömmtum, samanborið við sjúklinga með stökkbreytta stöðu SF3B1. Þekktar aukaverkanir luspatercepts með $\geq 3\%$ hærri tíðni hjá luspatercept hópnum með óstökkbreytta stöðu SF3B1 voru m.a. uppköst, mæði og háþrýstingur.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ofskömmtun luspatercepts getur valdið hækkun blóðrauðagilda umfram tilætluð gildi. Ef um ofskömmtun er að ræða á að fresta meðferð með luspatercepti þar til blóðrauði er ≤ 11 g/dl.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blóðleysislyf, önnur blóðleysislyf, ATC flokkur: B03XA06.

Verkunarháttur

Luspatercept, lyf sem örvar þroska rauðra blóðkorna, er raðbrigða samrunaprótein sem bindur valda yfirættarbindla ummyndunarvaxtarþáttar- β (TGF- β). Með því að bindast sértækum innrænum bindlum (t.d. GDF-11 og aktivíni B) hamlar luspatercept Smad2/3 boðum, sem leiðir til þroska rauðra blóðkorna með þenslu og sérhæfingu forvera rauðra blóðkorna á síðari stigum (kjarnablóðkorna) í beinmergnum og þar með endurheimta árangursríka rauðkornamyndun. Smad2/3 boð eru óeðlilega mikil í sjúkdómslíkönnum sem einkennast af árangursleysi við myndun rauðkorna, þ.e. mergrangvaxtarheilkenni og β -dvergekornablóðleysi, og í beinmerg hjá sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni.

Stökkbreytingar í líkamsfrumum hjá sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni

Sýnt var fram á klínískan ávinning og yfirburði luspatercepts fram yfir epóetíni alfa fyrir mismunandi stökkbreytingar í genum sem sjást oft hjá sjúklingum með lághættu mergrangvaxtarheilkenni, að undanskildum CBL genastökkbreytingum.

Verkun og öryggi

• Mergrangvaxtarheilkenni

Verkun og öryggi luspatercepts var metið í 3. stigs, fjölsetra, slembiraðaðri, opinni rannsókn með virkum samanburði COMMANDS (ACE-536-MDS-002), þar sem luspatercept var borið saman við epóetín alfa hjá sjúklingum með blóðleysi af völdum mergrangvaxtarheilkennis með mjög litla, litla eða meðalmikla áhættu skv. IPSS-R (International Prognostic Scoring System-Revised) eða með æxli af völdum mergrangvaxtar/mergfrumnafjölgunar með járnkímfrumum og blóðflagnafjölgun (MDS/MPN RS-T) hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun (ESA-lyfi) (með innlæga sermisþéttni

rauðkornavaka (sEPO) sem nemur < 500 e./l) sem þurfa á gjöf rauðra blóðkorna að halda. Til að taka þátt í rannsókninni þurftu sjúklingar að hafa fengið 2 til 6 einingar af rauðum blóðkornum/8 vikur staðfest í a.m.k. 8 vikur rétt fyrir slembiröðun. Sjúklingar með mergrangvaxtarheilkenni með 5q úrfellingu (del5q) voru útilokaðir frá rannsókninni.

Sjúklingar fengu meðferð í a.m.k. 24 vikur, nema sjúklingurinn fengi óviðunandi eiturvekanir, drægi samþykki sitt til baka eða uppfyllti önnur skilyrði fyrir því að hætta meðferð. Meðferðinni var haldið áfram eftir viku 24 ef klínískur ávinningur var til staðar (skilgreint sem minnkun blóðgjafa um ≥ 2 einingar af rauðum blóðkornum/8 vikum miðað við upphafsgildi) og ef ekki var um sjúkdómsversnun að ræða. Samkvæmt niðurstöðu þessa mats voru sjúklingar annaðhvort látnir hætta meðferð og voru skráðir í eftirlit eftir meðferðina eða héldu áfram í opnu rannsókninni (með luspatercepti eða epóetíni alfa) meðan ofangreind skilyrði voru áfram uppfyllt eða sjúklingurinn fékk óviðunandi eiturvekanir, dró samþykki sitt til baka eða uppfyllti einhver önnur skilyrði fyrir því að hætta meðferð.

Alls var 356 sjúklingum slembiraðað til að fá 1 mg/kg af luspatercepti (N = 182) undir húð á 3 vikna fresti eða 450 ein./kg af epóetíni alfa (N = 181) undir húð einu sinni í viku. Slembiröðunin var lagskipt eftir fjölda gjafa rauðra blóðkorna, stöðu járnkímfrumna (RS status) og innlægni sermispéttni rauðkornavaka (sEPO) í upphafi. Tvær skammtabilsaukningar voru leyfðar með luspatercepti (í 1,33 mg/kg og í 1,75 mg/kg). Skömmtum var frestað og síðan minnkaðir vegna aukaverkana, minnkaðir ef blóðrauði jókst um ≥ 2 g/dl frá fyrri lotu og frestað ef blóðrauði fyrir skammt var ≥ 12 g/dl. Allir sjúklingarnir fengu ákjósanlegustu stuðningsmeðferð sem völ var á, sem fól í sér gjöf rauðra blóðkorna, lyf við sýkingum af völdum baktería, veira og sveppa og næringarstuðningsmeðferð eftir þörfum. Ákjósanlegasta stuðningsmeðferðin í þessari rannsókn útilokaði notkun lyfja sem örva rauðkornamyndun (ESA-lyf) utan rannsóknarmeðferðarinnar. Helstu eiginleikar sjúkdóms í upphafi rannsóknar ACE-536-MDS-002, hjá sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni eru sýndir í töflu 8.

Tafla 8. Lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdóms í upphafi hjá sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni í ACE-536-MDS-002

	Luspatercept (N = 182)	Epóetín alfa (N = 181)
Lýðfræðilegir eiginleikar		
Aldur^a (ár)		
Miðgildi (lág., há.)	74 (46, 93)	74 (31, 91)
Aldurshópar, n (%)		
≤ 64 ár	27 (14,8)	25 (13,8)
65-74 ár	68 (37,4)	66 (36,5)
≥ 75	87 (47,8)	90 (49,7)
Kyn, n (%)		
Karlkyn	109 (59,9)	92 (50,8)
Kvenkyn	73 (40,1)	89 (49,2)
Kynþáttur, n (%)		
Asískur	19 (10,4)	25 (13,8)
Svartur	2 (1,1)	0
Hvítur	146 (80,2)	143 (79)
Ekki athugaður eða skráður	15 (8,2)	13 (7,2)
Eiginleikar sjúkdóms		
Blóðrauði (g/dl), n (%)^b		
Miðgildi (lág., há.)	7,80 (4,7; 9,2)	7,80 (4,5; 10,2)
Tími frá upphaflegri greiningu mergrangvaxtarheilkennis (mánuðir)^c		
Miðgildi	7,97	5,13

	Luspatercept (N = 182)	Epóetín alfa (N = 181)
Rauðkornavaki í sermi (ein./l) flokkar, n (%)^d		
≤ 200	145 (79,7)	144 (79,6)
>200	37 (20,3)	37 (20,4)
Miðgildi rauðkornavaka í sermi	77,245	85,370
Ferritín í sermi (µg/l)		
Miðgildi (lág., há.)	623,00 (12,4; 3170,0)	650,00 (39,4; 6960,5)
Þörf fyrir blóðgjafir í upphafi / 8 vikur^e (einingar af rauðum blóðkornum), n (%)		
< 4 einingar	118 (64,8)	111 (61,3)
≥ 4 einingar	64 (35,2)	70 (38,7)
Flokkur mergrangvaxtarheilkennis skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar 2016 í upphafi, 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)
Vantar	0	1 (0,6)
IPSS-R skilgreining á áhættu, n (%)		
Mjög lítil	16 (8,8)	17 (9,4)
Lítill	130 (71,4)	133 (73,5)
Meðalmikil	34 (18,7)	29 (16,0)
Annað/vantar	2 (1,1)	2 (1,1)
Staða járnkímfrumna (skv. viðmiðum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar), n (%)		
RS+	133 (73,1)	130 (71,8)
RS-	49 (26,9)	50 (27,6)
Vantar	0	1 (0,6)
Staða SF3B1 stökkbreytingar, n (%)		
Stökkbreytt	114 (62,6)	101 (55,8)
Óstökkbreytt	65 (35,7)	72 (39,8)
Vantar	3 (1,6)	8 (4,4)

IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised; MDS-SLD = Mergrangvaxtarheilkenni með rangvexti í einni frumulínu; MDS-MLD = Mergrangvaxtarheilkenni með fjöllínulegum rangvexti; MDS-RS-SLD = Mergrangvaxtarheilkenni með járnkímfrumum með rangvexti í einni frumulínu; MDS-RS-MLD = Mergrangvaxtarheilkenni með járnkímfrumum með með fjöllínulegum rangvexti; MDS/MPN-RS-T = æxli af völdum mergrangvaxtar/mergrumnafröngunar með járnkímfrumum og blóðflagnafjölgun; RS+ = með járnkímfrumum; RS- = án járnkímfrumna; SF3B1 = Splæsingarþáttur 3B undireining 1A stökkbreyting mergrangvaxtarheilkennis

^a Aldur var reiknaður samkvæmt dagsetningu undirritunar á upplýstu samþykki.

^b Eftir að hafa beitt 14/3 daga reglunni (aðeins má nota blóðrauðagildi mæld a.m.k. 14 dögum eftir blóðgjöf nema önnur blóðgjöf fari fram innan 3 daga eftir mat á blóðrauða. Ef blóðgjöf fer fram innan 3 daga eftir mat á blóðrauða er það blóðrauðagildi notað þrátt fyrir að það sé dagsett < 14 dögum eftir fyrri blóðgjöf), er upphafsgildi blóðrauða (verkur) skilgreint sem lægsta blóðrauðagildi samkvæmt miðlægri rannsóknarstofu, rannsóknarstofu á hverjum stað eða gögnum um blóðrauðagildi fyrir blóðgjöf innan 35 daga fyrir fyrsta skammt af rannsóknarlyfi, ef þau voru tiltæk.

^c Fjöldi mánaða frá þeim degi sem upphaflega greiningin var gerð fram að dagsetningu undirritunar á upplýstu samþykki.

^d Upphafsgildi rauðkornavaka var skilgreint sem hæsta gildi rauðkornavaka innan 35 daga fyrir fyrsta skammtinn af rannsóknarlyfi.

^e Safnað yfir 8 vikur fyrir slembiröðun.

Niðurstöður verkunar eru teknar saman hér að neðan.

Tafla 9: Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni í ACE-536-MDS-002

Endapunktur	Luspatercept (N = 182)	Epóetín alfa (N = 181)
Aðalendapunktur		
• Óháð gjöf rauðra blóðkorna í 12 vikur ásamt samhliða meðalaukningu blóðrauða um ≥ 1,5 g/dl (vikur 1-24)		
Fjöldi svarenda (svörunartíðni %) (95% CI)	110 (60,4) (5,9; 67,6)	63 (34,8) (27,9; 42,2)
Algengur áhættumunur (95% CI) ^a	25,4 (15,8; 35,0)	
p-gildi	< 0,0001	
Líkindahlutfall (95% CI) ^a	3,1 (2,0; 4,8)	
Aukaendapunktur		
• HI-E skv. IWG ≥ 8 vikur (vikur 1-24)^b		
Fjöldi svarenda (svörunartíðni %) (95% CI)	135 (74,2) (67,2; 80,4)	96 (53,0) (45,5; 60,5)
Algengur áhættumunur (95% CI) ^a	21,5 (12,2; 30,7)	
p-gildi	< 0,0001	
Líkindahlutfall (95% CI) ^a	2,8 (1,8; 4,5)	
• Óháð gjöf rauðra blóðkorna í 24 vikur (vikur 1-24)		
Fjöldi svarenda (svörunartíðni %) (95% CI)	87 (47,8) (40,4; 55,3)	56 (30,9) (24,3; 38,2)
Algengur áhættumunur (95% CI) ^a	16,3 (7,1; 25,4)	
p-gildi	0,0003	
Líkindahlutfall (95% CI) ^a	2,3 (1,4; 3,7)	
• Óháð gjöf rauðra blóðkorna í ≥ 24 vikur (vikur 1-48)		
Fjöldi svarenda (svörunartíðni %) (95% CI)	163 (99; 167)	167 (99; 167)
Algengur áhættumunur (95% CI) ^a	20,7 (10,8; 30,6)	
p-gildi	p < 0,0001 ^c	
Líkindahlutfall (95% CI) ^a	2,6 (1,6; 4,3)	

^a Byggt á CMH prófi lagskipt samkvæmt fjölda gjafa rauðra blóðkorna í upphafi (< 4 , ≥ 4 einingar af rauðum blóðkornum), staða járnkímfrumna (RS+, RS-) og sermisþéttni rauðkornavaka (≤ 200 , > 200 e./l). Einhliða p-gildi er til staðar.

^b HI-E = blóðfræðilegur bati – rauð blóðkorn. Hlutfall sjúklinga sem uppfylla HI-E skilyrði skv. IWG (International Working Group) 2006 skilyrðum, viðvarandi í 56 daga samfelld meðan á uppgjöf meðferðartímabili stóð. Hjá sjúklingum sem þurftu ≥ 4 ein./8 vikum af rauðum blóðkornum í upphafi var HI-E skilgreint sem minnkun á gjöf rauðra blóðkorna um a.m.k. 4 ein./8 vikum. Hjá sjúklingum sem þurftu < 4 ein./8 vikum af rauðum blóðkornum í upphafi var HI-E skilgreint sem meðalaukning á blóðrauða um $\geq 1,5$ g/dl í 8 vikur án gjafar rauðra blóðkorna.

^c Nafngildi p-gildis

Meðferðaráhrif luspatercepts sem leiddu til þess að sjúklingur varð óháður gjöf rauðra blóðkorna í ≥ 12 vikur og til aukningar blóðrauða um $\geq 1,5$ g/dl voru meiri en með epóetíni alfa, varðandi alla helstu lýðfræðilegu eiginleika í upphafi, sem skipta máli klínískt og fyrir flesta undirhópa skipt eftir eiginleikum sjúkdóms, nema hjá sjúklingum án járnkímfruma, þar sem meðferðaráhrif luspatercepts voru sambærileg og epóetíns alfa.

- *Mergrangvaxtarheilkenni hjá sjúklingum sem svara ekki eða þola ekki meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun (ESA-lyfi).*

Verkun og öryggi luspatercepts voru metin í 3. stigs, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu MEDALIST (ACE-536-MDS-001), hjá fullorðnum sjúklingum með blóðleysi sem þarfnadist gjafa rauðra blóðkorna (≥ 2 eininga/8 vikum) af völdum mergrangvaxtarheilkennis með járnkímfrumum (15%), með mjög litla, litla eða meðalmikla áhættu skv. IPSS-R. Sjúklingar með mergrangvaxtarheilkenni með 5q úrfellingu (del5q) og án járnkímfruma (RS-) voru útilokaðir frá rannsókninni. Sjúklingarnir þurftu að hafa fengið fyrri meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun (*erythropoiesis-stimulating agent*, ESA) og sýnt ófullnægjandi svörun, uppfylla ekki skilyrði fyrir að fá meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun (skilgreindir sem ólíklegir til að svara meðferð lyfi sem örvar rauðkornamyndun og vera með rauðkornavaka (erýtrópóetín) í sermi > 200 ein./l), eða þola ekki meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun.

Sjúklingar í báðum örmum fengu meðferð í 24 vikur. Þeir héldu síðan áfram á meðferð ef klínískur ávinningur var til staðar og ekki var um sjúkdómsversnun að ræða. Rannsóknin var afblinduð til greiningar þegar allir sjúklingarnir höfðu fengið að minnsta kosti 48 vikna meðferð eða voru hættir á meðferð.

Alls var 229 sjúklingum slembiraðað til að fá luspatercept 1 mg/kg (N = 153) eða lyfleysu (N = 76) undir húð á 3 vikna fresti. Alls luku 128 (83,7%) sjúklinga sem fengu luspatercept og 68 (89,5%) sjúklinga sem fengu lyfleysu, 24 vikna meðferð. Alls luku 78 (51%) sjúklinga sem fengu luspatercept og 12 (15,8%) sjúklinga sem fengu lyfleysu, 48 vikna meðferð. Stilla mátti skammtinn í allt að 1,75 mg/kg. Skammt mátti minnka eða fresta byggt á blóðrauðapéttni. Allir sjúklingarnir uppfylltu skilyrði fyrir ákjósanlegustu stuðningsmeðferð, sem fól í sér gjöf rauðra blóðkorna, lyf sem klóbinda járn, lyf við sýkingum af völdum baktería, veira og sveppa, og næringarstuðningsmeðferð eftir þörfum. Helstu eiginleikar sjúkdóms í upphafi rannsóknar ACE-536-MDS-001, hjá sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni eru sýndir í töflu 10.

Tafla 10: Lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdóms í upphafi hjá sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni með $< 5\%$ beinmergskímfrumur í rannsókn ACE-536-MDS-001

	Luspatercept (N = 153)	Lyfleysa (N = 76)
Lýðfræðilegir eiginleikar		
Aldur^a (ár) Miðgildi (lágmi., hámi.)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
Aldurshópar, n (%)		
≤ 64 ár	29 (19,0)	16 (21,1)
65-74 ár	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75	52 (34,0)	31 (40,8)
Kyn, n (%)		
Karlkyn	94 (61,4)	50 (65,8)
Kvenkyn	59 (38,6)	26 (34,2)
Kynþáttur, n (%)		
Svartur	1 (0,7)	0 (0,0)
Hvítur	107 (69,9)	51 (67,1)
Ekki athugaður eða ekki skráður	44 (28,8)	24 (31,6)
Annað	1 (0,7)	1 (1,3)

	Luspatercept (N = 153)	Lyfleysa (N = 76)
Eiginleikar sjúkdóms		
Rauðkornavaki í sermi (ein./l) flokkar^b, n (%)		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
200 til 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Vantar	1 (0,7)	0
Ferrítín í sermi (µg/l) Miðgildi (lág., há.)	1089,2 (64, 5968)	1122,1 (165, 5849)
IPSS-R skilgreining á áhættu, n (%)		
Mjög lítil	18 (11,8)	6 (7,9)
Lítill	109 (71,2)	57 (75,0)
Meðalmikil	25 (16,3)	13 (17,1)
Annað	1 (0,7)	0
Fjöldi gjafa rauðra blóðkorna í upphafi/ 8 vikur^c, flokkar, n (%)		
≥ 6 einingar	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 og < 8 einingar	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 og < 12 einingar	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 einingar	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 einingar	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 og < 6 einingar	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 einingar	46 (30,1)	20 (26,3)
Blóðrauði^d (g/dl) Miðgildi (lág., há.)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
SF3B1, n (%)		
Stökkbreytt	149 (92,2)	65 (85,5)
Óstökkbreytt	12 (7,8)	10 (13,2)
Vantar	0	1 (1,3)

IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised

^a Aldur var reiknaður samkvæmt dagsetningu undirritunar á upplýstu samþykki.

^b Upphafsgildi rauðkornavaka var skilgreint sem hæsta gildi rauðkornavaka innan 35 daga eftir fyrsta skammtinn af rannsóknarlyfi.

^c Safnað yfir 16 vikur fyrir slembiröðun.

^d Upphafsgildi blóðrauða var skilgreint sem síðasta gildi sem mælt var á sama degi eða fyrir dagsetningu fyrsta skammtsins af rannsóknarlyfinu. Eftir að hafa beitt 14/3 daga reglunni, var upphafsgildi blóðrauða skilgreint sem lægsta blóðrauðagildi innan 35 daga frá sama degi eða fyrir fyrsta skammt af rannsóknarlyfi.

Niðurstöður verkunar eru teknar saman hér að neðan.

Tafla 11: Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni í rannsókn ACE-536-MDS-001

Endapunktur	Luspatercept (N = 153)	Lyfleysa (N = 76)
<i>Aðalendapunktur</i>		
• Óháð gjöf rauðra blóðkorna ≥ 8 vikur (Vikur 1-24) Fjöldi svarenda (svörunartíðni %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Algengur áhættumunur á svörunartíðni (95% CI)	24,56 (14,48; 34,64)	
Líkindahlutfall (95% CI) ^a	5,065 (2,278; 11,259)	
p-gildi ^a	< 0,0001	

Endapunktur	Luspatercept (N = 153)	Lyfleysa (N = 76)
Aukaendapunktur		
• Óháð gjöf rauðra blóðkorna ≥ 12 vikur (Vikur 1-24) Fjöldi svarenda (svörunartíðni %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Algengur áhættumunur á svörunartíðni (95% CI)	20,00 (10,92; 29,08)	
Líkindahlutfall (95% CI) ^a	5,071 (2,002; 12,844)	
p-gildi ^a	0,0002	
• Óháð gjöf rauðra blóðkorna ≥ 12 vikur (Vikur 1-48) Fjöldi svarenda (svörunartíðni %) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
• Algengur áhættumunur á svörunartíðni (95% CI)	21.37 (11,23; 31,51)	
Líkindahlutfall (95% CI) ^a	4,045 (1,827; 8,956)	
p-gildi ^a	0,0003	
Tíðni blóðgjafa ^c		
• Vikur 1-24 Tíðni blóðgjafa á tímabilinu (95% CI)	6,26 (5,56; 7,05)	9,20 (7,98; 10,60)
Hlutfallsleg áhætta samanborið við lyfleysu	0,68 (0,58; 0,80)	
• Vikur 25-48 Tíðni blóðgjafa á tímabilinu (95% CI)	6,27 (5,47; 7,19)	8,72 (7,40; 10,28)
Hlutfallsleg áhætta samanborið við lyfleysu	0,72 (0,60; 0,86)	
Einingar af rauðum blóðkornum ^c		
• Vikur 1-24 Þörf fyrir blóðgjafir í upphafi < 6 ein./8 vikur Meðaltal minnstu fervika (SE) 95% CI fyrir meðaltal minnstu fervika	7,2 (0,58) 6,0; 8,3	12,8 (0,82) 11,1; 14,4
Mismunur á meðaltali minnstu fervika (SE) (luspatercept samanborið við lyfleysu) 95% CI fyrir mismun á meðaltali minnstu fervika	-5,6 (1,01) -7,6; -3,6	
Þörf fyrir blóðgjafir í upphafi ≥ 6 ein./ 8 vikur Meðaltal minnstu fervika (SE) 95% CI fyrir meðaltal minnstu fervika	18,9 (0,93) 17,1; 20,8	23,7 (1,32) 21,1; 26,4
Mismunur á meðaltali minnstu fervika (SE) (luspatercept samanborið við lyfleysu) 95% CI fyrir mismun á meðaltali minnstu fervika	-4,8 (1,62) -8,0; -1,6	
• Vikur 25-48 Þörf fyrir blóðgjafir í upphafi < 6 ein./ 8 vikur Meðaltal minnstu fervika (SE) 95% CI fyrir meðaltal minnstu fervika	7,5 (0,57) 6,3; 8,6	11,8 (0,82) 10,1; 13,4
Mismunur á meðaltali minnstu fervika (SE) (luspatercept samanborið við lyfleysu) 95% CI fyrir mismun á meðaltali minnstu fervika	-4,3 (1,00) -6,3; -2,3	
Þörf fyrir blóðgjafir í upphafi ≥ 6 ein./ 8 vikur Meðaltal minnstu fervika (SE) 95% CI fyrir meðaltal minnstu fervika	19,6 (1,13) 17,4; 21,9	22,9 (1,60) 19,7; 26,0
Mismunur á meðaltali minnstu fervika (SE) (luspatercept samanborið við lyfleysu) 95% CI fyrir mismun á meðaltali minnstu fervika	-3,3 (1,96) -7,1; 0,6	

CI: öryggisbil (*confidence interval*); SE: staðalskekkjastöðluð skekkjumörk (*standard error*);
CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

^a CMH próf lagskipt fyrir meðalþörf fyrir blóðgjafir í upphafi (≥ 6 einingar *samanborið við* < 6 einingar yfir 8 vikur), og upphaflegur IPSS-R stigafjöldi (mjög lágt eða lágt *samanborið við* meðalmikið).

^b Eftir matsheimsókn í viku 25, hættu þeir sjúklingar meðferð sem voru ekki lengur að fá ávinning af henni; nokkrir sjúklingar sem fengu lyfleysu ($N = 12$) lögðu fram gögn til mats á síðari tímapunkti *samanborið við* luspatercept ($N = 78$).

^c Greining eftir á (post-hoc analysis) sem beitir grunnlínuútreikningi.

Meðferðaráhrif luspatercepti í hag umfram lyfleysu komu fram hjá öllum undirhópum sem greindir voru sem óháðir blóðgjöfum ≥ 12 vikur (á viku 1 til 24), þ.m.t. hjá sjúklingum með hátt innlægt upphafsgildi rauðkornavaka (200-500 ein./l) (23,3% *samanborið við* 0%, rannsóknargreining).

Takmörkuð gögn liggja fyrir hópinn með þörf fyrir blóðgjafir ≥ 8 ein./8 vikur. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá sjúklingum með þörf fyrir blóðgjafir > 12 ein./8 vikur.

Könnunargreining á niðurstöðum

Tafla 12: Könnunargreining á niðurstöðum varðandi verkun hjá sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni í rannsókn ACE-536-MDS-001

Endapunktur	Luspatercept (N = 153)	Lyfleysa (N = 76)
mHI-E^a		
• Vikur 1-24		
Fjöldi svarenda (svörunartíðni %)	81 (52,9)	9 (11,8)
(95% CI)	(44,72; 61,05)	(5,56; 21,29)
Minnkun gjafar rauðra blóðkorna um 4 ein./ 8 vikum, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Meðalaukning blóðrauða um $\geq 1,5$ g/dl í 8 vikur, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• Vikur 1-48		
Fjöldi svarenda (svörunartíðni %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(95% CI)	(50,59; 66,71)	(9,43; 27,47)
Minnkun gjafar rauðra blóðkorna um 4 ein./ 8 vikum, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Meðalaukning blóðrauða um $\geq 1,5$ g/dl í 8 vikur, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
Meðalbreyting frá upphafsgildi á meðaltali ferritíns í sermi með útreikningi frá upphafsgildi (ITT-þýði)		
Meðalbreyting frá upphafsgildi á meðaltali ferritíns í sermi var að meðaltali fyrir vikur 9 til 24 ($\mu\text{g/l}$) ^b		
LS Meðalbreyting (SE)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
95% CI fyrir LS meðalgildi	-82,9, 102,7	71,2, 308,8
Samanburður á meðferðum (Luspatercept á móti lyfleysu)^c		
Meðtaltal minnstu fervika (SE)	-180,1 (65,81)	
95% CI fyrir mismun á meðaltali minnstu fervika	-309,8; -50,4	

^a mHI-E = umbreyttur blóðfræðilegur bati – rauðra blóðkorna (modified Haematological Improvement – Erythroid). Hlutfall sjúklinga sem uppfylla HI-E skilyrði skv. IWG (International Working Group) 2006 skilyrðum, viðvarandi í 56 daga samfelld meðan á uppgöngu meðferðartímabili stóð. Hjá sjúklingum sem þurftu ≥ 4 ein./8 vikum af rauðum blóðkornum í upphafi var mHI-E skilgreint sem minnkun á gjöf rauðra blóðkorna um a.m.k.

4 ein./8 vikum. Hjá sjúklingum sem þurftu < 4 ein./8 vikum af rauðum blóðkornum í upphafi var mHI-E skilgreint sem meðalaukning á blóðrauða um $\geq 1,5$ g/dl í 8 vikur án gjafar rauðra blóðkorna.

^b Ef sjúklingur var ekki með gildi ferritíns í sermi innan tilgreinds bils eftir upphafsgildi, þá er ferrítin í sermi reiknað út frá upphafsgildi.

^c Greining á samdreifni var notuð til að bera saman mun á meðferð á milli hópa (ásamt nafngildi p-gildis), með breytingu á gildi ferritíns í sermi sem háða breytu, meðferðarhópur (2 stig) sem þátt og upphafsgildi ferritíns í sermi sem fylgibreytur, lagskipt eftir meðalgrunnlínu fyrir þörf fyrir gjöf rauðra blóðkorna (≥ 6 einingar *samanborið við* < 6 einingar af gjöf rauðra blóðkorna hverjar 8 vikur), og upphafsgildi IPSS-R (mjög lágt eða lágt *samanborið við* meðalmikið).

Miðgildi tímalengdar lengsta tímabils þar sem þeir sem svöruðu meðferð í luspatercept arminum, voru óháðir gjöf rauðra blóðkorna (RBC-TI) var 30,6 vikur.

Alls 62,1% (36/58) þeirra sem sýndu svörun við luspatercepti og voru óháðir gjöf rauðra blóðkorna ≥ 8 vikur á vikum 1-24 áttu 2 eða fleiri tímabil þar sem þeir voru óháðir gjöf rauðra blóðkorna þegar greiningin fór fram.

- *β -dvergkornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum*

Verkun og öryggi luspatercepts voru metin í 3. stigs, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) hjá fullorðnum sjúklingum með blóðleysi í tengslum við β -dvergkornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum og þarfnaðist gjafa rauðra blóðkorna (6-20 ein./24 vikur) með ekkert tímabil án blóðgjafar > 35 dagar á þeim tíma.

Sjúklingar bæði í luspatercept arminum og arminum sem fékk lyfleysu fengu meðferð í að minnsta kosti 48 vikur og allt að 96 vikur. Eftir afblindun gátu sjúklingar í lyfleysu hópnum farið yfir í luspatercept hópinn.

Alls var 336 fullorðnum sjúklingum slembiraðað til að fá luspatercept 1 mg/kg (N = 224) eða lyfleysu (N = 112) undir húð á 3 vikna fresti. Stilla mátti skammtinn í allt að 1,25 mg/kg. Skammt mátti minnka eða fresta háð blóðrauðagildi. Allir sjúklingarnir uppfylltu skilyrði fyrir ákjósanlegustu stuðningsmeðferð, sem fól í sér gjöf rauðra blóðkorna, lyf sem klóbinda járn, lyf við sýkingum af völdum baktería, veira og sveppa, og næringarstuðningsmeðferð eftir þörfum. Í rannsókninni voru þeir sjúklingar útilokaðir sem voru með blóðrauða S/ β -dvergkornablóðleysi eða alfa (α)-dvergkornablóðleysi eða voru með meiriháttar líffæraskemmdir (lifrarsjúkdóm, hjartasjúkdóm, lungnasjúkdóm eða skerta nýrnastarfsemi). Sjúklingar með nýlegan blóðsega í djúpum bláæðum eða heilablóðfall eða höfðu nýlega notað lyf sem örvar rauðkornamyndun, ónæmisbælandi lyf eða hýdroxýúrea voru einnig útilokaðir. Helstu eiginleikar sjúkdóms í upphafi rannsóknar ACE-536-B-THAL-001, hjá sjúklingum með β -dvergkornablóðleysi eru sýndir í töflu 13.

Tafla 13: Lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdóms í upphafi hjá sjúklingum með β -dvergkornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum í rannsókn ACE-536-B-THAL-001

	Luspatercept (N = 224)	Lyfleysa (N = 112)
Lýðfræðilegir eiginleikar		
Aldur (ár) Miðgildi (lág., há.)	30,0 (18, 66)	30,0 (18, 59)
Aldurshópar, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 to ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Kyn, n (%)		
Karlkyn	92 (41,1)	49 (43,8)
Kvenkyn	132 (58,9)	63 (56,3)
Kynþáttur, n (%)		
Asískur	81 (36,2)	36 (32,1)
Svartur	1 (0,4)	0
Hvítur	122 (54,5)	60 (53,6)
Ekki athugaður eða ekki skráður	5 (2,2)	5 (4,5)
Annað	15 (6,7)	11 (9,8)

	Luspatercept (N = 224)	Lyfleysa (N = 112)
Eiginleikar sjúkdóms		
Greinimark blóðrauða fyrir blóðgjöf^a, 12 vikna undirbúningstímabil (g/dl) Miðgildi (lág., hárm.)	9,30 (4,6; 11,4)	9,14 (6,2; 11,5)
Þörf fyrir blóðgjafir í upphafi 12 vikur Miðgildi (lág., hárm.) (ein./12 vikur) (vika -12 að degi 1)	6,12 (3,0; 14,0)	6,27 (3,0; 12,0)
β-dvergekornablóðleysi, flokkun genastökkbreytinga, n (%)		
β0/β0	68 (30,4)	35 (31,3)
Án-β0/β0	155 (69,2)	77 (68,8)
Vantar ^b	1 (0,4)	0

^a 12 vikna greinimark fyrir blóðgjöf var skilgreint sem meðaltal allra skráðra blóðrauðagilda fyrir blóðgjöf hjá sjúkling á 12 vikna undirbúningstímabilinu fyrir lotu 1 dag 1

^b „Vantar“ flokkurinn felur í sér þá sjúklinga í þýðinu þar sem niðurstaða fyrir viðkomandi breytu var ekki til staðar.

Rannsóknin var afblinduð til greiningar þegar allir sjúklingarnir höfðu fengið að minnsta kosti 48 vikna meðferð eða voru hættir á meðferð.

Niðurstöður verkunar eru teknar saman hér að neðan.

Tafla 14: Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með β-dvergekornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum í rannsókn ACE-536-B-THAL-001

Endapunktur	Luspatercept (N = 224)	Lyfleysa (N = 112)
Aðalendapunktur		
≥ 33% minnkun frá upphafsgildi á þörf gjafar rauðra blóðkorna með minnkun um a.m.k. 2 ein. í samfelldt 12 vikur samanborið við 12-vikna undirbúningstímabilið fyrir meðferð		
Vikur 13-24	47 (21,0)	5 (4,5)
Munur á hlutföllum (95% CI) ^a	16,5 (10,0; 23,1)	
p-gildi ^b	< 0,0001	
Aukalegir endapunktar		
Vikur 37-48	44 (19,6)	4 (3,6)
Munur á hlutföllum (95% CI) ^a	16,1 (9,8; 22,3)	
p-gildi ^b	< 0,0001	

Endapunktur	Luspatercept (N = 224)	Lyfleysa (N = 112)
≥ 50% minnkun frá upphafsgildi á þörf gjafar rauðra blóðkorna með minnkun um a.m.k. 2 ein. í samfelldt 12 vikur samanborið við 12-vikna undirbúningstímabilið fyrir meðferð		
Vikur 13-24	16 (7,1)	2 (1,8)
Munur á hlutföllum (95% CI) ^a	5,4 (1,2; 9,5)	
p-gildi ^b	0,0402	
Vikur 37-48	23 (10,3)	1 (0,9)
Munur á hlutföllum (95% CI) ^a	9,4 (5,0; 13,7)	
p-gildi ^b	0,0017	

CI: öryggisbil.

^a Munur á hlutföllum (luspatercept + ákjósanlegasta stuðningsmeðferð – lyfleysa + ákjósanlegasta stuðningsmeðferð) og 95% CI metin út frá óskilyrtu nákvæmnisprófi.

^b P-gildi úr Cochran–Mantel–Haenszel prófi eftir landfræðilegu svæði.

Könnunargreining á niðurstöðum

Tafla 15: Könnunargreining á niðurstöðum varðandi verkun hjá sjúklingum með β-dvergkornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum í rannsókn ACE-536-B-THAL-001

Endapunktur	Luspatercept (N = 224)	Lyfleysa (N = 112)
≥ 33% minnkun frá upphafsgildi á þörf gjafar rauðra blóðkorna með minnkun um a.m.k. 2 ein. í samfelldt 12 vikur samanborið við 12-vikna undirbúningstímabilið fyrir meðferð		
Hvaða samfelldu 12 vikur sem er*	173 (77,2)	39 (34,8)
Munur á hlutföllum (95% CI) ^a	42,4 (31,5; 52,5)	
Hvaða samfelldu 24 vikur sem er*	116 (51,8)	3 (2,7)
Munur á hlutföllum (95% CI) ^a	49,1 (41,3; 56,2)	
≥ 50% minnkun frá upphafsgildi á þörf gjafar rauðra blóðkorna með minnkun um a.m.k. 2 ein. í samfelldt 12 vikur samanborið við 12-vikna undirbúningstímabilið fyrir meðferð		
Hvaða samfelldu 12 vikur sem er*	112 (50,0)	9 (8,0)
Munur á hlutföllum (95% CI) ^a	42,0 (32,7; 49,9)	
Hvaða samfelldu 24 vikur sem er*	53 (23,7)	1 (0,9)
Munur á hlutföllum (95% CI) ^a	22,8 (16,5; 29,1)	
Meðalbreyting minnstu fervika frá upphafsgildi á þörf gjafar rauðra blóðkorna (rauð blóðkorn einingar/48 vikur)		
Vika 1 til viku 48		
Meðaltal minnstu fervika	-4,69	+1,17
Mismunur á meðaltali minnstu fervika (luspatercept-lyfleysa) (95% CI) ^b	-5,86 (-7,04; -4,68)	
Vikur 49 til vikur 96		
Meðaltal minnstu fervika	-5,43	+1,80
Mismunur á meðaltali minnstu fervika (luspatercept-lyfleysa) (95% CI) ^b	-7,23 (-13,84; -0,62)	

ANCOVA (analysis of covariance) = greining á samdreifni; CI: öryggisbil.

^a Munur á hlutföllum (luspatercept + ákjósanlegasta stuðningsmeðferð – lyfleysa + ákjósanlegasta stuðningsmeðferð) og 95% CI metin út frá óskilyrtu nákvæmnisprófi.

^b Mat byggir á ANCOVA-líkani með landfræðileg svæði og upphafsgildi fyrir þörf rauðra blóðkorna sem skýribreytur.

*Sjúklingar sem fengu lyfleysu voru metnir allt fram að því að skipt var yfir í luspatercept. Í endurtæku greiningunum á einhverju 12/24 vikna tímabili nær luspatercept meðferðarhópurinn ekki yfir sjúklinga sem höfðu fengið lyfleysu og skiptu síðan yfir luspatercept.

Lækkun á meðalgildum ferritíns í sermi frá upphafsgildum kom fram í luspatercept arminum samanborið við hækkun í arminum sem fékk lyfleysu í viku 48 (-235,56 µg/l *samanborið við* +107,03 µg/l) sem leiddi til þess að meðaltal minnstu fervika meðferðarmunar var -342,59 µg/l (95% CI: -498,30; -186,87).

Alls 85% (147/173) þeirra sem sýndu svörun við luspatercepti og náðu að minnsta kosti 33% minnkun á þörf fyrir gjöf rauðra blóðkorna á einhverju 12 vikna tímabili, náðu 2 eða fleiri tímabilum svörunar á þeim tíma sem greiningin var gerð.

β-dvergekornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum

Verkun og öryggi luspatercepts voru metin í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri 2. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu, BEYOND (ACE-536-B-THAL-002), hjá fullorðnum sjúklingum með β-dvergekornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum (þéttni blóðrauða ≤ 10 g/dl).

Alls 145 fullorðnum sjúklingum sem fengu gjöf rauðra blóðkorna (0-5 einingar af rauðum blóðkornum á 24 vikna tímabili áður en slembiröðun fór fram), með blóðrauðagildi í upphafi ≤ 10,0 g/dl (skilgreint sem a.m.k. 2 mælingar á blóðrauða með ≥ 1 vikna millibili innan 4 vikna fyrir slembiröðun), var slembiraðað til að fá luspatercept (N = 96) eða lyfleysu (N = 49) undir húð á 3. vikna fresti. Við slembiröðun var sjúklingum lagskipt eftir blóðrauðagildum og vikulegu skori varðandi þreytu/máttleysi (T/W) samkvæmt mati sjúklinga (PRO) með β-dvergekornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum (NTDT). Leyfilegt var að títra skammta í 1,25 mg/kg. Seinka mátti skammti eða minnka eftir blóðrauðagildi. Alls voru 53% sjúklinga sem fengu luspatercept (N = 51) og 92% sjúklinga sem fengu lyfleysu (N = 45) sem fengu skammtaaukningu í 1,25 mg/kg á 48 vikna tímabilinu. Af þeim sjúklingum sem fengu luspatercept fengu 96% lyfið í 6 mánuði eða lengur og 86% fengu lyfið í 12 mánuði eða lengur. Alls 89 (92,7%) sjúklingar sem fengu luspatercept og 35 (71,4%) sjúklingar sem fengu lyfleysu luku 48 vikna meðferð.

Allir sjúklingar gátu fengið bestu hefðbundnu meðferð sem fól í sér gjöf rauðra blóðkorna, lyf sem klóbinda járn, notkun sýkla-, veiru- og sveppalyfja og næringargjöf, eftir þörfum. Samtímis meðferð með blóðgöf við blóðleysi var leyfð samkvæmt ákvörðun læknisins, ef um var að ræða lág blóðrauðagildi, einkenni tengd blóðleysi (t.d. raskanir tengdar blóðflæði eða lungum sem kalla á meðferð) eða fylgisjúkdóma. Sjúklingar með blóðrauðagerð S/β-dvergekornablóðleysi eða alfa (α)-dvergekornablóðleysi, eða sem voru með meiriháttar líffæraskemmdir (lifrarsjúkdóm, hjartasjúkdóm, lungnasjúkdóm eða vanstarfsemi nýrna), virka lifrabólgu C eða B eða HIV fengu ekki að taka þátt í rannsókninni. Sjúklingar með nýlega segamyndun í djúpum bláæðum eða heilablóðfall eða sem höfðu nýlega notað lyf sem örvar rauðkornamyndun, ónæmisbælandi lyf eða hýdroxýúrea lyf, sem tóku segavarnarlyf til lengri tíma eða voru með háprýsting sem ekki hafði náðst stjórn á, voru einnig útilokaðir frá rannsókninni. Aðeins takmarkaður fjöldi sjúklinga með fylgisjúkdóma í tengslum við undirliggjandi blóðleysi, svo sem lungnaháprýsting, lifrar- og nýrnasjúkdóma og sykursýki, tók þátt í rannsókninni.

Helstu eiginleikar sjúkdóms í upphafi rannsóknar hjá meðferðarþýði (ITT) með β-dvergekornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum í rannsókn ACE-536-B-THAL-002 eru sýndir í töflu 16.

Tafla 16: Lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdóms í upphafi hjá sjúklingum með β -dvergekornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum í rannsókn ACE-536-B-THAL-002

	Meðferðarþýði	
	Luspatercept (N = 96)	Lyfleysa (N = 49)
Lýðfræðilegir eiginleikar		
Aldur (ár) Miðgildi (lág., há.)	39,5 (18; 71)	41 (19; 66)
Kyn, n (%) Karlkyn Kvenkyn	40 (41,7) 56 (58,3)	23 (46,9) 26 (53,1)
Kynþáttur, n (%) Asískur Hvítur Annað	31 (32,3) 59 (61,5) 6 (6,3)	13 (26,5) 28 (57,1) 8 (16,3)
Eiginleikar sjúkdóms		
Greining β-dvergekornablóðleysis, n (%) β -dvergekornablóðleysi Blóðrauðagerð E/ β - dvergekornablóðleysi β -dvergekornablóðleysi samhliða α -dvergekornablóðleysi	63 (65,6) 28 (29,2) 5 (5,2)	34 (69,4) 11 (22,4) 4 (8,2)
Upphafsgildi blóðrauða^a (g/dl) Miðgildi (lág., há.)	8,2 (5,3; 10,1)	8,1 (5,7; 10,1)
Sjúklingar með skilgreint meðalgildi blóðrauða^a (g/dl) í upphafi, n (%) < 8,5	55 (57,3)	29 (59,2)
Upphafsgildi NTDT-PRO T/W skors^b, n (%) Miðgildi (lág., há.)	4,3 (0; 9,5)	4,1 (0,4; 9,5)
Skilgreint upphafsgildi NTDT-PRO T/W skors^b, n (%) ≥ 3	66 (68,8)	35 (71,4)
Þörf á blóðgjöf í upphafi (einingar/24 vikur) Miðgildi (lág., há.)	0 (0; 4)	0 (0; 4)
Miltisnám, n (%) Já	34 (35,4)	26 (53,1)
Járnþéttni í lifur skv. segulómun (mg/g dw)^c, n Miðgildi (lág., há.)	95 3,9 (0,8; 39,9)	47 4,1 (0,7; 28,7)
Rúmmál milta skv. segulómun (cm³), n Miðgildi (lág., há.)	60 879,9 (276,1; 2419,0)	22 1077,0 (276,5; 2243,0)
Notkun lyfja sem klóbinda járn í upphafi, n (%)	28 (29,2)	16 (32,7)
Upphafsgildi ferritíns í sermi (µg/l)^d Miðgildi (lág., há.)	456,5 (30,0; 3528,0)	360,0 (40,0; 2265,0)

NTDT-PRO T/W = skor varðandi þreytu/máttleysi samkvæmt mati sjúklinga með β -dvergekornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum;

^a Meðaltal a.m.k. tveggja blóðrauðagilda skv. miðlægni rannsóknarstofu meðan á 28 daga skimunartímabili stóð.

^b Upphafsgildi skilgreint sem meðaltal fyrirbyggjandi NTDT-PRO T/W skors á 7 daga tímabili áður en skammtur 1 var gefinn á degi 1.

^c Gildi járnþéttni í lifur var ýmist gildið sem kom fram á rafrænu tilkynningaeyðublaði (eCRF) eða gildið sem fengið var með T2*, R2* eða R2 breytu, byggt á því hvaða tækni og hugbúnaður voru notuð til að mæla járnþéttni í lifur samkvæmt segulómun.

^d Meðal upphafsgildi ferritíns í sermi var reiknað út á 24 vikna tímabilinu þegar skammtur 1 var gefinn á degi 1 eða fyrir þann tíma. Notkun lyfja sem klóbinda járn í upphafi var reiknuð út á 24 vikna tímabilinu þegar skammtur 1 var gefinn á degi 1 eða fyrir þann tíma.

Samantekt á verkunarniðurstöðum er að finna hér á eftir.

Tafla 17: Verkunarniðurstöður hjá sjúklingum með β -dvergekornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum í rannsókn ACE-536-B-THAL-002

Endapunktur	Meðferðarþýði	
	Luspatercept (N = 96)	Lyfleysa (N = 49)
Aðalendapunktur Aukning sem nemur ≥ 1 g/dl á meðalgildi blóðrauða frá upphafi á samfelldu 12 vikna tímabili (án blóðgjafa)		
• Vikur 13-24 Svörunartíðni ^a , n [(%) (95% CI)] ^b	74 [(77,1) (67,4; 85,0)]	0,0 [(0,0) (0,0; 7,3)]
p-gildi ^c	< 0,0001	

CI = öryggisbil

^a Skilgreint sem fjöldi sjúklinga með hækkun blóðrauða sem nemur ≥ 1 g/dl án gjafar rauðra blóðkorna samanborið við upphafsgildi (þ.e. meðaltal ≥ 2 mælinga á blóðrauða með ≥ 1 viku millibili, innan 4 vikna fyrir gjöf 1. skammts á 1. degi).

^b 95% öryggisbil fyrir svörunartíðni (%) var metið með nákvæmu Clopper-Pearson prófi.

^c Líkindahlutfall (luspatercept *samanborið við* lyfleysu) með 95% öryggisbili og p-gildi var metið með CMH-prófinu með lagskiptingu eftir skilgreindum blóðrauða í upphafi ($< 8,5$ *samanborið við* $\geq 8,5$ g/dl) og skilgreindu NTDT-PRO T/W skori í upphafi (≥ 3 *samanborið við* < 3), sem skilgreind voru sem skýribreytur við slembiröðun.

Athugið: Sjúklingar sem ekki höfðu tiltæk blóðrauðagildi í vikum 13-24 voru flokkaðir sem sjúklingar sem ekki svöruðu meðferð við greiningu.

Alls náðu 77,1% sjúklinga sem fengu meðferð með luspatercepti hækkun á meðalgildi blóðrauða frá upphafi sem nam ≥ 1 g/dl á samfelldu 12 vikna tímabili (án blóðgjafa) (vikur 13-24). Þessum áhrifum var viðhaldið hjá 57,3% sjúklinga sem náðu viku 144 í meðferð.

Börn

• Mergrangvaxtarheilkenni

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Reblozyl hjá öllum undirhópum barna við mergrangvaxtarheilkennum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

• β -dvergekornablóðleysi

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum með Reblozyl hjá einum eða fleiri undirhópum barna eldri en 6 ára fyrir β -dvergekornablóðleysi (sjá kafla 4.2 til að fá upplýsingar um notkun hjá börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum frásogast luspatercept hægt eftir gjöf undir húð og næst hámarksþéttni (C_{max}) í sermi oft um það bil 7 dögum eftir að skammtur er gefinn, á öllum skammtastigum. Greining á lyfjahvörfum þýðis bendir til þess að frásög luspatercepts út í blóðrásina sé línulegt á því skammtabili sem rannsakað var og að staðsetning inndælingarinnar undir húð (upphandleggur, læri eða kviður) hafi ekki marktæk áhrif á frásogið. Breytileiki milli einstaklinga á AUC var um það bil 37% bæði hjá sjúklingum með β -dvergekornablóðleysi og mergrangvaxtarheilkenni.

Dreifing

Við ráðlagða skammta var margfeldismeðaltal dreifingarrúmmáls 9,56 l hjá sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni og 7,26 l hjá sjúklingum með β -dvergekornablóðleysi. Lítið

dreifingarrúmmál sýnir að luspatercept takmarkast aðallega við utanfrumuvökva, en það er í samræmi við mikinn sameindamassa þess.

Umbrot

Búist er við að luspatercept sundrist í aminosýrur eftir almennu niðurbrotsferli próteina.

Brotthvarf

Ekki er búist við að luspatercept útskiljist í þvag vegna mikils sameindamassa þess sem er yfir þeirri stærð sem gækulsíunarþröskuldurinn útilokar. Við ráðlagða skammta var margfeldismeðaltal heildarúthreinsunar 0,47 l/dag hjá sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni og 0,44 l/dag hjá sjúklingum með β -dvergekornablóðleysi. Margfeldismeðaltal helmingunartíma í sermi var að meðaltali um það bil 14,1 dagar hjá sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni og 11 dagar hjá sjúklingum með β -dvergekornablóðleysi.

Línulegt/ólínulegt samband

Aukningin á $C_{\max}$ og AUC luspatercepts í sermi er um það bil í réttu hlutfalli við aukningu skammta úr 0,125 til 1,75 mg/kg. Úthreinsun luspatercepts var óháð skammti og tíma.

Þegar luspatercept var gefið á þriggja vikna fresti, nær þéttni í sermi jafnvægi eftir 3 skammta, með uppsöfnunarhlutfalli um það bil 1,5.

Blóðrauðasvörun

Hjá sjúklingum sem fengu < 4 einingar af rauðum blóðkornum innan 8 vikna fyrir upphaf rannsóknarinnar jókst blóðrauði innan 7 daga eftir að meðferð hófst og fylgni var milli aukningarinnar og tímans sem það tók að ná $C_{\max}$ luspatercepts. Mesta meðalaukning blóðrauða kom fram eftir fyrsta skammtinn, ásamt minni aukningu til viðbótar eftir síðari skammta. Blóðrauðagildi hurfu aftur til upphafsgilda um það bil 6 til 8 vikum eftir síðasta skammt (0,6 til 1,75 mg/kg). Aukin útsetning (AUC) fyrir luspatercepti í sermi tengdist meiri blóðrauðaaukningu hjá sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni sem svara ekki eða þola ekki meðferð með lyfi sem örvar rauðkornamyndun (ESA-lyfi) eða β -dvergekornablóðleysi.

Hjá sjúklingum með β -dvergekornablóðleysi sem er ekki háð blóðgjöfum, sem þurftu blóðgjöf með 0 til 5 einingum á fyrstu 24 vikum meðferðar, var aukin útsetning fyrir luspatercepti í sermi (meðalgildi AUC) sett í samhengi við auknar líkur á að ná hækkun blóðrauða (≥ 1 g/dl eða $\geq 1,5$ g/dl) og á að slík hækkun blóðrauða stæði lengur. Sermisþéttni luspatercepts sem talin var valda 50% af hámarksörvunaráhrifum á myndun blóðrauða var metin sem 7,6 μ g/ml.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahvörfum luspatercepts tók til sjúklinga á aldrinum 27 til 95 ára með mergrangvaxtarheilkenni og var miðgildi aldurs þeirra 72,5 ár og sjúklinga með β -dvergekornablóðleysi á aldrinum 18 til 71 árs og var miðgildi aldurs þeirra 33 ár. Enginn klínískt marktækur munur var á AUC eða úthreinsun á milli aldurshópa hjá sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni (≤ 64 , 65-74, og ≥ 75 ára) eða hjá sjúklingum með β -dvergekornablóðleysi (18 til 71 árs).

Skert lifrarstarfsemi

Þýðisgreining á lyfjahvörfum luspatercepts tók til sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (bílirúbín, ALAT, og ASAT $\leq$ eðlileg efri mörk; N = 62 fyrir sjúklinga með β -dvergekornablóðleysi og N = 311 fyrir sjúklinga með mergrangvaxtarheilkenni), vægt skerta lifrarstarfsemi (bílirúbín $> 1 - 1,5 \times$ eðlileg efri mörk, og ALAT eða ASAT $>$ eðlileg efri mörk; N = 89 fyrir sjúklinga með β -dvergekornablóðleysi og N = 126 fyrir sjúklinga með

mergrangvaxtarheilkenni), miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (bílirúbín $> 1,5 - 3 \times$ eðlileg efri mörk, hvaða ALAT og ASAT sem er; $N = 157$ fyrir sjúklinga með β -dvergekornablóðleysi og $N = 32$ fyrir sjúklinga með mergrangvaxtarheilkenni), eða verulega skerta lifrarstarfsemi (bílirúbín $> 3 \times$ eðlileg efri mörk, hvaða ALAT eða ASAT sem er; $N = 73$ fyrir sjúklinga með β -dvergekornablóðleysi og $N = 1$ fyrir sjúklinga með mergrangvaxtarheilkenni) samkvæmt skilgreiningu NCI (*National Cancer Institute*) á viðmiðum fyrir skerta lifrarstarfsemi. Í flokkunum fyrir lifrarstarfsemi, hækkuð lifrarendím (ALAT eða ASAT, allt að $3 \times$ eðlileg efri mörk) og hækkað heildarbílirúbín ($4 - 246 \mu\text{mól/l}$) komu ekki fram nein áhrif á úthreinsun luspatercepts. Enginn klínískt marktækur munur kom fram á meðalgildum C_{max} og AUC við jafnvægi, í neinum af flokkunum fyrir lifrarstarfsemi. Gögn um lyfjahvörf hjá sjúklingum með lifrarendím (ALAT eða ASAT) $\geq 3 \times$ efri eðlileg mörk eru ófullnægjandi. Engin gögn liggja fyrir um lyfjahvörf hjá sjúklingum með skorpulífur (Child-Pugh flokkar A, B og C) þar sem engin sértæk rannsókn var framkvæmd.

Skert nýrnastarfsemi

Þýðisgreining á lyfjahvörfum luspatercepts tók til sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR einstaklings $\geq 90 \text{ ml/mín.}$ $N = 302$ fyrir sjúklinga með β -dvergekornablóðleysi og $N = 169$ fyrir sjúklinga með mergrangvaxtarheilkenni), vægt skerta nýrnastarfsemi (eGFR einstaklings 60 til 89 ml/mín. $N = 74$ fyrir sjúklinga með β -dvergekornablóðleysi og $N = 204$ fyrir sjúklinga með mergrangvaxtarheilkenni), eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (eGFR einstaklings 30 til 59 ml/mín. $N = 4$ fyrir sjúklinga með β -dvergekornablóðleysi og $N = 88$ fyrir sjúklinga með mergrangvaxtarheilkenni) samkvæmt skilgreiningu reiknireglu MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*). Útsetning fyrir luspatercepti í sermi (AUC) var 24% til 41% hærri hjá sjúklingum með vægt til miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Gögn um lyfjahvörf hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR einstaklings $< 30 \text{ ml/mín.}$) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi eru ófullnægjandi.

Aðrir eðlislægir eiginleikar

Eftirfarandi eiginleikar þýðisins hafa engin klínískt marktæk áhrif á AUC luspatercepts eða úthreinsun: kyn og kynþáttur (asískur *samanborið* við hvítan).

Eftirfarandi eiginleikar sjúkdóms í upphafi höfðu engin klínískt marktæk áhrif á úthreinsun luspatercepts: þéttni rauðkornavaka í sermi ($2,4\text{-}1.680 \text{ ein./l.}$ fyrir sjúklinga með β -dvergekornablóðleysi og $7,80\text{-}2.920 \text{ ein./l}$ fyrir sjúklinga með mergrangvaxtarheilkenni), þörf gjafa rauðra blóðkorna ($0\text{-}43,4 \text{ einingar/24 vikur}$), járnkímfrumur mergrangvaxtarheilkennis, arfgerð β -dvergekornablóðleysis (β_0/β_0 *samanborið* við án- β_0/β_0) og miltisnám.

Dreifingarrúmmál og úthreinsun luspatercepts jukust með aukinni líkamsþyngd ($33\text{-}124 \text{ kg}$), en það styður skammtaáætlun byggða á líkamsþyngd.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir eftir staka og endurtekna skammta

Eftir endurtekna gjöf luspatercepts hjá rottum voru eiturverkanir m.a.: himnu- og fjölgunargauklabólga; vökvasókn, drep og/eða steinefnaútfelling í nýrnahettum; frymisbólumyndun í lifrarfrumum og drep; steinefnaútfelling í kirtilmaga (glandular stomach); og minnkuð þyngd hjarta og lungna án nokkurra óeðlilegra vefjafræðilegra niðurstaðna. Við klíníska skoðun var greint frá þrútnum afturfótum/fótleggjum í nokkrum rannsóknum á rottum og kaninum (þ.m.t. rannsóknum á ungum dýrum og á eiturverkunum á æxlun). Hjá einni ungri rottu var fylgni milli þessa og vefjameinafræðilegrar niðurstöðu sem sýndi nýja beinmyndun, bandvefsaukningu og bólgu. Himnu- og fjölgunargauklabólga sást einnig hjá öpum. Aðrar eiturverkanir hjá öpum voru æðahrörnun og bólguferð í æðuflækju.

Í 6 mánaða rannsókninni á eiturverkunum, lengstu rannsókninni sem gerð var hjá öpum, voru mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)

0,3 mg/kg (0,3-föld klínísk útsetning við 1,75 mg/kg á 3 vikna fresti). Mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif greindust ekki hjá rottum og lægstu mörk um merkjanleg, skaðleg áhrif (Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL) í 3 mánaða rannsókn hjá rottum voru 1 mg/kg (0,9-föld klínísk útsetning við 1,75 mg/kg á 3 vikna fresti).

Krabbameinsvaldandi áhrif og stökkbreytingavaldandi áhrif

Hvorki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum né stökkbreytingavaldandi áhrifum af völdum luspatercepts. Illkynja blóðsjúkdómar greindust hjá 3 af 44 rottum sem skoðaðar voru í hópnum sem fékk stærsta skammtinn (10 mg/kg) í lokarannsókninni (definitive study) á eiturverkunum hjá ungum rottum. Tilkoma þessara æxla hjá ungum dýrum er óvenjuleg og ekki er hægt að útiloka samband við luspatercept. Við 10 mg/kg skammt, en við hann greindust æxlin, stendur útsetningin fyrir um það bil 4 falda áætlaða útsetningu við klíníska skammtinn 1,75 mg/kg á 3 vikna fresti.

Engin önnur fjölgunar- eða foræxlismein, sem rekja má til luspatercepts, hafa greinst hjá neinum tegundum í öðrum forklinískum rannsóknum sem gerðar voru á luspatercepti, þ.m.t. 6 mánaða rannsókninni hjá öpum.

Frjósemi

Í rannsóknum á frjósemi hjá rottum olli gjöf luspatercepts, þegar það var gefið kvendýrum í skömmtum sem voru stærri en núverandi ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn, minnkun á meðalfjölda gulbúa, hreiðrunar og lífvænlegra fósturvísa. Engin slík áhrif sáust þegar útsetning hjá dýrum var 1,5-föld klínísk útsetning. Áhrif á frjósemi hjá kvenrottum voru afturkræf eftir 14 vikna afturbatátímabil.

Gjöf luspatercepts hjá karlrottum í skömmtum sem voru stærri en núverandi ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn hafði engar aukaverkanir á æxlunarfæri karldýra eða getu þeirra til mökunar og myndunar lífvænlegra fósturvísa. Stærsti skammturinn sem prófaður var hjá karlrottum gaf útsetningu sem var um það bil 7-föld klínísk útsetning.

Þroski fóstura/fósturvísa

Rannsóknir á eiturverkunum á þroska fóstura/fósturvísa (skammtastærðarrannsóknir og lokarannsóknir) voru gerðar á þunguðum rottum og kanínum. Í lokarannsóknunum voru skammtar sem voru allt að 30 mg/kg eða 40 mg/kg á viku gefnir tvisvar meðan á líffæramyndun stóð. Luspatercept hafði valbundnar eiturverkanir á þroska hjá rottum (engin áhrif á móður, áhrif á fóstur) og eiturverkanir bæði á móður og þroska fósturs hjá kanínum (bæði áhrif á móður og fóstur). Áhrif á fóstur og fósturvísa sáust hjá báðum tegundum sem voru m.a. fækkun lifandi fóstura, minnkuð þyngd fóstura, fjölgun fósturvísana, fósturlát eftir hreiðrun og breytingar á beinagrind og, hjá kanínufóstrum, vanskapanir í rifbeinum og hryggjalliðum. Hjá báðum tegundum sáust áhrif luspatercepts í rannsóknum á þroska fóstura/fósturvísa við minnsta skammt sem rannsakaður var, 5 mg/kg, sem samsvarar áætlaðri útsetningu hjá rottum og kanínum sem er u.þ.b. 2,7 og 5,5-falt meiri, talið upp í sömu röð, en áætluð klínísk útsetning.

Þroski fyrir og eftir got

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir got með skömmtum sem voru 3, 10, og 30 mg/kg, gefnum einu sinni á 2 vikna fresti frá 6. degi meðgöngu til og með 20. dags eftir got samanstóðu aukaverkanir af öllum skömmtum af minni þyngd F₁ unga af báðum kynjum við fæðingu, meðan á þeir voru á spena og á 28. degi eftir að þeir hættu á spena; minni líkamsþyngd snemma á tímabilinu áður en pörun á sér stað (vikur 1 og 2) hjá F₁ kvendýrum (aukaverkun aðeins af 30 mg/kg/skammti) og minni líkamsþyngd hjá F₁ karldýrum á tímabilinu áður en pörun á sér stað, meðan hún á sér stað og eftir að hún á sér stað; og smásæjum breytingum í nýrum hjá F₁ ungum. Að auki voru niðurstöður án skaðlegra áhrifa sem fólu í sér seinkaðan kynþroska karldýra við 10 og 30 mg/kg/skammta. Seinkunin á vexti og aukaverkanir á nýru, hjá F₁

kynslóðinni, útilokuðu ákvörðun marka um engin merkjanleg, skaðleg áhrif fyrir almennar eiturverkanir og eiturverkanir á þroska hjá F₁. Hins vegar voru engin áhrif á hegðunarstuðla, frjósemi eða æxlunarbreytur, af neinum skammtastærðum hjá hvorugu kyni og því voru mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif fyrir atferlismat, frjósemi og æxlun hjá F₁ dýrum talin vera 30 mg/kg/skammtur. Luspatercept fer yfir fylgju hjá ungafullum rottum og kaninum og útskilst í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Eiturverkanir á ung dýr

Í rannsókn á ungum rottum var luspatercept gefið frá 7. degi eftir fæðingu til 91. dags eftir fæðingu í skömmtum sem voru 0, 1, 3, eða 10 mg/kg. Margar af niðurstöðunum sem fengust í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá fullorðnum rottum voru endurteknar hjá ungu rottunum. Þessar niðurstöður voru m.a.: gauklabólga í nýrum; blæðing/vökvasókn, drep og steinefnaútfelling í nýrnahettum, steinefnaútfelling í slímhúð magans, minnkuð þyngd hjarta og þroti á afturfótum/fótleggjum. Luspatercept-tengdar niðurstöður sem voru sértækar fyrir ungar rottur voru m.a. rýrnun/vanvöxtur í mergvef nýrna, seinkun á meðalaldri kynþroska hjá karldýrum, áhrif á æxlunargetu (lægri þörunarstuðull), og minnkun á steinefnaþéttni í beinum án skaðlegra áhrifa bæði hjá karlrottum og kvenrottum. Áhrifin á æxlunargetu sáust eftir meira en 3 mánaða batatímabil, sem bendir til varanlegra áhrifa. Þó að afturkræfni á rýrnun/vanvöxt hafi ekki verið rannsökuð, er einnig talið að þessi áhrif séu óafturkræf. Aukaverkanir á nýru og æxlunarfæri greindust við klínískt mikilvægar útsetningar og sáust við lægsta skammt sem prófaður var og því var ekki sýnt fram á mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif. Að auki greindust illkynja blóðsjúkdómar í 3 af 44 rottum sem skoðaðar voru í hópnum sem fékk stærsta skammtinn (10 mg/kg). Þessar niðurstöður teljast allar mögulegir áhættuþættir fyrir börn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sítrónusýrueinhýdrat (E330)
Natríumsítrat (E331)
Pólýsorbit 80 (E433)
Súkrósi
Saltsýra (til stillingar á pH)
Natríumhýdroxíð (til stillingar á pH)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Órofið hettuglas

5 ár.

Eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á eðlis- og efnafræðilegan stöðugleika blandaða lyfsins, sé það geymt í upprunalegum umbúðum, í allt að 8 klst. við stofuhita ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), eða í allt að 24 klst. við 2°C - 8°C .

Af örverufræðilegum ástæðum skal nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími við notkun og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og skal ekki geyma lyfið lengur en í 24 klst. við 2°C - 8°C .

Ekki má frysta blönduðu lausnina.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Reblozyl 25 mg stungulyfsstofn, lausn

Hettuglas úr gleri af gerð 1, 3 ml, með vatnsfælinni innri húð sem er lokað með brómóbútýlgúmmítappa og álinnsigli með gulu pólýprópýlen loki sem smellt er af.

Reblozyl 75 mg stungulyfsstofn, lausn

Hettuglas úr gleri af gerð 1, 3 ml, með vatnsfælinni innri húð sem er lokað með brómóbútýlgúmmítappa og álinnsigli með appelsínugulum pólýprópýlen loki sem smellt er af.

Pakkingastærð: 1 hettuglas

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Reblozyl verður að blanda varlega áður en það er gefið. Forðast skal að hrista kröftuglega.

Blöndun lyfsins

Reblozyl er afgreitt sem frostþurrkað duft til blöndunar fyrir notkun. Eingöngu skal nota vatn fyrir stungulyf til blöndunar Reblozyl.

Til að ná tilætluðum skammti skal nota viðeigandi fjölda hettuglasa af Reblozyl til blöndunar. Nota verður sprautu með viðeigandi kvarða við blöndunina til að tryggja nákvæman skammt.

Fylgja skal eftirfarandi skrefum við blöndunina:

1. Fjarlægjið litaða lokið af hettuglasinu og þurrkið efsta hlutann með alkóhólþurrku.
2. Reblozyl 25 mg stungulyfsstofn, lausn
Bætið 0,68 ml af vatni fyrir stungulyf í hettuglasið með sprautu með viðeigandi kvarða með nál sem beinið flæðinu á frostþurrkaða duftið. Látið standa í eina mínútu. Hvert 25 mg stakskammta hettuglas gefur að minnsta kosti 0,5 ml af 50 mg/ml luspatercepti.
Reblozyl 75 mg stungulyfsstofn, lausn
Bætið 1,6 ml af vatni fyrir stungulyf í hettuglasið með sprautu með viðeigandi kvarða með nál sem beinir flæðinu á frostþurrkaða duftið. Látið standa í eina mínútu. Hvert 75 mg stakskammta hettuglas gefur að minnsta kosti 1,5 ml af 50 mg/ml luspatercepti.
3. Fleygið nálinni og sprautunni sem notaðar voru við blöndunina. Notið þær ekki til inndælingar undir húð.
4. Hvirflið hettuglasinu varlega í hringi í 30 sekúndur. Hættið að snúa hettuglasinu og látið það standa upprétt í 30 sekúndur.
5. Skoðið hettuglasið með tilliti til óuppleysts dufts í lausninni. Ef óuppleyst duft sést skal endurtaka skref 4 þar til duftið er fullkomlega uppleyst.
6. Hvolfið hettuglasinu og hvirflið því varlega á hvolfi í 30 sekúndur. Snúið hettuglasinu aftur í upprétta stöðu og látið það standa í 30 sekúndur.

7. Endurtakið skref 6 sjö sinnum til viðbótar til að tryggja fullkomna upplausn efnis innan á hliðum hettuglassins.
8. Skoðaðu blönduðu lausnina fyrir gjöf lyfsins. Eftir rétta blöndun er Reblozyl blönduð lausn litlaus eða gulleit, tær eða örlítið ópallýsandi lausn án sýnilegra agna. Ekki má nota lausnina ef óuppleyst lyf eða aðskotaagnir eru sýnilegar.
9. Ef blandaða lausnin er ekki notuð strax, sjá kafla 6.3 um geymsluaðstæður.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. júní 2020
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. febrúar 2025

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilegra virkra efna

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
Bandaríkin

Swords Laboratories Unlimited Company
Cruiserath Road, Mulhuddart,
Dublin 15, D15 H6EF
Írland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ
NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun samkvæmt tímaáætlun sem samþykkt er af CHMP.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Fyrir markaðssetningu Reblozyl í hverju aðildarríki skal markaðsleyfishafi komast að samkomulagi við lögbært yfirvald um innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingarfyrrkomulag og aðra þætti áætlunarinnar.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem Reblozyl er markaðssett fái allir heilbrigðisstarfsmenn sem ætla að ávísa Reblozyl upplýsingapakka fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem inniheldur eftirfarandi:

1. Upplýsingar um hvar nýjustu samantekt á eiginleikum lyfs er að finna;
2. Gátlista fyrir heilbrigðisstarfsmenn;
3. Sjúklingakort (eingöngu fyrir konur sem geta orðið þungaðar).

Gátlisti fyrir heilbrigðisstarfsfólk

Nota skal gátlista fyrir heilbrigðisstarfsfólk áður en meðferð er hafin, við sérhverja lyfjagjöf og síðan með reglubundnu millibili við eftirfylgni.

Gátlisti fyrir heilbrigðisstarfsmenn skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Upplýsingar um dýrarannsóknir sem sýna eitruverkanir luspatercepts á æxlun og fósturvísu/fóstur sem eru ástæða þess að ekki má nota lyfið á meðgöngu.
- Áminningu um að luspatercept er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu og handa konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn.
- Nauðsyn þess að veita ráðgjöf áður en meðferð hefst og reglulega eftir það varðandi mögulega vansköpunaráhættu luspatercepts og nauðsynleg úrræði til að draga úr þeirri áhættu.
- Nauðsynlegt er að framkvæma þungunarpróf og sá sem ávísar lyfinu verður að staðfesta neikvæða niðurstöðu áður en meðferð hefst. Þungunarprófið þarf að endurtaka með viðeigandi millibili.
- Sjúklingar verða að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með luspatercept stendur.
- Á meðan á meðferð stendur mega konur ekki verða þungaðar. Verði kona þunguð eða ætli sér að verða þunguð, skal hætta meðferð með luspatercept. Konur á barneignaraldri verða að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með luspatercepti stendur og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir að meðferð með luspatercept er hætt.
- Veita ráðgjöf ef um þungun er að ræða og meta útkomu meðgöngu.
- Ef þungun er staðfest meðan á meðferð stendur eða innan 3 mánaða frá því að meðferð með luspatercept var hætt, skal minna sjúklinginn á að slíkt skuli tilkynna til heilbrigðisstarfsmanns, lögbærra yfirvalda og/eða BMS með því að hafa samband í netfang staðarfulltrúa eða heimsækja vefslóðina sem gefin er upp í upplýsingaefninu, óháð neikvæðum niðurstöðum sem koma fram.

Sjúklingakort (eingöngu fyrir konur sem geta orðið þungaðar)

Afhenda skal konu sem getur orðið þunguð sjúklingakort um leið og meðferð hefst. Heilbrigðisstarfsmenn skulu biðja konuna um að staðfesta að hún eigi sjúklingakortið fyrir seinni lyfjagjafir og afhenda nýtt sjúklingakort eftir þörfum.

Sjúklingakortið á að innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Upplýsingar fyrir konur sem geta orðið þungaðar:
- Nauðsyn þess að fá neikvæða niðurstöðu úr þungunarprófi áður en byrjað er á meðferð með luspatercepti hjá konum sem geta orðið þungaðar.
- Nauðsyn þess að konur sem geta orðið þungaðar noti að minnsta kosti eina mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með luspatercepti stendur og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir að meðferð er hætt.
- Nauðsyn þess að láta lækinn vita ef grunur er um þungun eða þungun er staðfest meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð er hætt.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Reblozyl 25 mg stungulyfsstofn, lausn
luspatercept

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 25 mg af luspatercepti. Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 50 mg af luspatercepti.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: sítrónusýrueinhýdrat (E330), natríumsítrat (E331), pólýsorbit 80 (E433), súkrósi, saltsýra, natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1452/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

REBLOZYL 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM
LÍTILLA EININGA**

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Reblozyl 25 mg stungulyfsstofn
luspatercept
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Reblozyl 75 mg stungulyfsstofn, lausn
luspatercept

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 75 mg af luspatercepti. Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 50 mg af luspatercepti.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: sítrónusýrueinhýdrat (E330), natríumsítrat (E331), pólýsorbit 80 (E433), súkrósi, saltsýra, natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1452/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

REBLOZYL 75 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM
LÍTILLA EININGA**

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Reblozyl 75 mg stungulyfsstofn
luspatercept
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Reblozyl 25 mg stungulyfsstofn, lausn
Reblozyl 75 mg stungulyfsstofn, lausn
luspatercept

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Reblozyl og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Reblozyl
3. Hvernig nota á Reblozyl
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Reblozyl
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Reblozyl og við hverju það er notað

Reblozyl inniheldur virka efnið luspatercept. Það er notað við:

Mergrangvaxtarheilkenni

Mergrangvaxtarheilkenni er samsafn margra mismunandi blóð og beinmergskvilla.

- Rauð blóðkorn verða óeðlileg og þroskast ekki eðlilega.
- Sjúklingar geta fengið ýmis einkenni, m.a. fá rauð blóðkorn (blóðleysi) og gætu þurft að fá gjöf rauðra blóðkorna.

Reblozyl er notað hjá fullorðnum sem eru með blóðleysi af völdum mergrangvaxtarheilkennis og þurfa á gjöf rauðra blóðkorna að halda.

Beta-dvergekornablóðleysi

β-dvergekornablóðleysi er arfgengur blóðsjúkdómur.

- Hann hefur áhrif á myndun blóðrauða (hemóglóbíns).
- Sjúklingar geta fengið ýmis einkenni, m.a. verið með fá rauð blóðkorn (blóðleysi) og gætu þurft á gjöf rauðra blóðkorna að halda.

Reblozyl er notað til meðferðar á blóðleysi hjá fullorðnum með β-dvergekornablóðleysi sem þurfa eða þurfa ekki reglulega gjöf rauðra blóðkorna.

Verkun Reblozyl

Reblozyl eykur getu líkamans til að mynda rauð blóðkorn. Rauð blóðkorn innihalda blóðrauða sem er prótein sem flytur súrefni um líkamann. Eftir því sem líkaminn framleiðir fleiri rauð blóðkorn, hækkar magn blóðrauða.

Fyrir sjúklinga með mergrangvaxtarheilkenni og β-dvergekornablóðleysi sem eru háðir reglulegum blóðgjöfum

Notkun Reblozyl getur komið í veg fyrir eða dregið úr þörfinni fyrir gjöf rauðra blóðkorna.

- Gjafir rauðra blóðkorna geta valdið óeðlilega miklu járn í blóði og ýmsum líffærum í líkamanum. Það getur verið hættulegt með tímanum.

Fyrir sjúklinga með β -dvergekornablóðleysi sem eru ekki háðir reglulegum blóðgjöfum
Notkun Reblozyl getur bætt blóðleysið með því að hækka blóðrauðagildin.

2. Áður en byrjað er að nota Reblozyl

Ekki má nota Reblozyl

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir luspatarcepti eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um þungun er að ræða (sjá kaflann Meðganga).
- ef þú þarft á meðferð að halda til að ná stjórn á blóðmyndandi frumum utan beinmergs.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Reblozyl er notað ef:

- þú ert sjúklingur með β -dvergekornablóðleysi:
 - og hefur gengist undir miltisnám. Þú gætir verið í aukinni hættu á að fá blóðtappa. Læknirinn mun ræða við þig um aðra mögulega áhættuþætti sem geta aukið hættuna hjá þér – en það eru:
 - hormónauppbótarmeðferð eða
 - fyrri saga um blóðtappa.
- þú ert sjúklingur með mergrangvaxtarheilkenni:
 - og hefur fengið heilablóðfall eða átt við hjartasjúkdóm eða blóðrásarvandamál að stríða. Þú gætir verið í aukinni hættu á að fá blóðtappa. Læknirinn gæti notað fyrirbyggjandi ráðstafanir eða lyf til þess að draga úr líkunum á því að þú fái blóðtappa.
- þú ert með mikla bakverki sem hverfa ekki, dofa eða máttleysi eða stjórn á sjálfráðum hreyfingum handa, handleggja og fótleggja tapast, stjórn á hægðum eða þvagi (saurleki og þvagleki) tapast. Þetta geta verið einkenni um blóðmyndandi fyrirferð utan mergs og þrýsting á mænuna (mænuferging).
- þú hefur einhvern tíma haft háan blóðþrýsting – það er vegna þess að Reblozyl getur hækkað hann. Blóðþrýstingurinn verður mældur áður en þú færð Reblozyl og meðan á meðferð stendur. Þú færð aðeins Reblozyl ef stjórn hefur náðst á blóðþrýstingi
- þú ert með sjúkdóm sem hefur áhrif á styrkleika og heilbrigði beina (beinrýrð og beinþynning). Hugsanlega er aukin hættan á beinbrotum.

Reglulegar rannsóknir

Tekin verður blóðprufa fyrir hvern skammt af lyfinu. Það er vegna þess að læknirinn verður að ganga úr skugga um að blóðrauðagildin þín séu hæfileg fyrir meðferðina.

Ef þú ert með nýrnavandamál gæti læknirinn gert fleiri rannsóknir.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með að gefa lyfið börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Reblozyl

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga

- Ekki má nota lyfið á meðgöngu og í að minnsta kosti 3 mánuði áður en þungun á sér stað. Reblozyl getur skaðað ófætt barn þitt.
- Læknirinn mun gera ráðstafanir fyrir þungunarpróf áður en meðferðin hefst og afhenda þér sjúklingakort.
- Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Brjóstagjöf

- Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með lyfinu stendur og í 3 mánuði eftir síðasta skammtinn. Ekki er þekkt hvort lyfið skilst út í brjóstamjól.

Getnaðarvarnir

- Nota verður örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Reblozyl stendur og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir síðasta skammtinn.

Ræddu við lækinn um getnaðarvarnir sem gætu hentað þér á meðan þú ert á meðferð með lyfinu.

Frjósemi

Ef þú ert kona gæti lyfið valdið frjósemisvandamálum. Það getur haft áhrif á getu þína til að eignast barn. Ræddu við lækinn og fáðu ráðleggingar áður en þú notar lyfið.

Akstur og notkun véla

Þú gætir fundið fyrir þreytu, sundli eða yfirliðstilfinningu á meðan þú ert á meðferð með Reblozyl. Ef það gerist skaltu ekki aka eða nota nein verkfæri eða vélar, heldur hafa samband við lækinn án tafar.

Reblozyl inniheldur natríum og pólýsorbit 80

Natríum: Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Pólýsorbit 80: Lyfið inniheldur 0,1 mg pólýsorbit 80 í hverju 25 mg/hettuglasi eða 0,3 mg af pólýsorbiti 80 í hverju 75 mg/hettuglasi sem samsvarar 0,2 mg/ml. Pólýsorbit getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Láttu lækinn vita ef þú ert með einhver þekkt ofnæmi.

3. Hvernig nota á Reblozyl

Áður en þú færð lyfið hefur lækinn tekið blóðprufur og ákveðið hvort þú þurfir Reblozyl.

Reblozyl verður gefið með inndælingu undir húð.

Hve mikið þér verður gefið

Skammturinn fer eftir líkamspunga þínum – í kílóum. Inndælingarnar verða gefnar af lækni, hjúkrunarfræðingi eða öðrum heilbrigðisstarfsmanni.

- Ráðlagður upphafsskammtur er 1 mg fyrir hvert kíló líkamspýngdar.
- Þennan skammt á að gefa einu sinni á þriggja vikna fresti.
- Læknirinn mun hafa eftirlit með árangrinum og gæti breytt skammtinum ef þörf er á.

Læknirinn mun fylgjast með blóðþrýstingnum á meðan þú ert á meðferð með Reblozyl.

Mergrangvaxtarheilkenni

Stakur skammtur er að hámarki 1,75 mg fyrir hvert kíló líkamspýngdar.

Beta-dvergekornablóðleysi

Stakur skammtur er að hámarki 1,25 mg fyrir hvert kíló líkamspýngdar.

Ef gleymist að nota Reblozyl

Ef inndæling af Reblozyl gleymist, eða pöntuðum tíma seinkar, muntu fá Reblozyl inndælingu eins fljótt og auðið er. Síðan muntu fá skammtinn áfram eins og ávísað hefur verið – með að minnsta kosti 3 vikum á milli skammta.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Láttu lækinn tafarlaust vita ef vart verður við eitthvað af eftirfarandi:

- erfiðleika við að ganga eða tala, sundl, jafnvægisleysi og samhfingarleysi, dofa eða lömun í andliti, fótlegg eða handlegg (oft á annarri hlið líkamans), eða þokusýn. Þetta geta allt verið einkenni um heilablóðfall.
- þrota og þrengslatilfinningu ásamt verkjum í fótlegg eða handlegg (blóðtappar).
- mikla bakverki sem hverfa ekki, dofa eða máttleysi eða að stjórn á sjálfráðum hreyfingum handleggja og fótleggja tapast, stjórn á hægðum eða þvagi (saurleki og þvagleki) tapast. Þetta geta verið einkenni um blóðmyndandi fyrirferð utan mergs og þrýsting á mænuna (mænuferging).
- þrota á svæðinu í kringum augun, í andliti, vörum, munni, tungu eða koki.
- Ofnæmisviðbrögð.
- útbrot.

Aðrar aukaverkanir eru meðal annars:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hósti.
- öndunarerfiðleikar eða mæði.
- þroti á fótleggjum eða handleggjum.
- háþrýstingur án einkenna eða ásamt höfuðverk.
- sýking í efri hluta öndunarfæra.
- flensueinkenni eða flensulík einkenni.
- sundl, höfuðverkur.
- niðurgangur, ógleði.
- Magaverkir.
- bakverkir, liðverkir eða beinverkir.
- þreyta eða máttleysi.
- erfiðleikar við að sofna eða sofa.
- breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna (hækkuð lifrarendím, hækkað kreatínín í blóði). Þetta geta verið einkenni lifrar- og nýrnakvilla.
- krampar, sundl, óreglulegur hjartsláttur, ruglun. Þetta geta verið einkenni af mikils eða of lítills magns af tilteknum steinefnum í líkamanum (ójafnvægi á blóðsöltum).

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýking í brjóstholi.
- yfirlið, tilfinning um að allt hringsnúist, ringlun.
- minnkuð matarlyst.
- Kviðverkur.
- beinbrot af völdum áverka.
- Vöðvaverkir.
- Brjóstverkur.
- minni vöðvastyrkur.
- hringlaga rauðir/fjólubláir deplar á stærð við tituprjónshaus.
- mar kemur auðveldlega fram, blóðnasir eða blæðing í tannholdi
- mikill höfuðverkur öðrum megin í höfðinu.
- mjög hraður hjartsláttur (hraðtaktur).
- roði, sviði og verkur á stungustað (viðbrögð á stungustað) eða þroti og kláði í húð (roði á stungustað).

- nýrun starfa ekki eðlilega.
- óvenjumikil svitnun.
- hækkuð gildi þvagsýru í blóði (kemur fram í rannsóknum).
- vökvaskortur í líkamanum (vessaþurrð).
- Þvagfærasýking.
- froðukennt þvag. Þetta getur verið einkenni um of mikið magn próteins í þvagini (próteinmiga og albúminmiga).
- mæði við hreyfingu eða í liggjandi stöðu. Þetta getur verið einkenni hjartabilunar.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Reblozyl

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Órofin hettuglös: Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir að Reblozyl er fyrst opnað og blandað skal nota það strax. Ef það er ekki notað strax má geyma blandaða lausn í upprunalegum umbúðum í allt að 8 klst. við stofuhita ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) eða í allt að 24 klst. við 2°C – 8°C.

Blönduð lausn má ekki frjósa.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Reblozyl inniheldur

- Virka innihaldsefnið er luspatercept. Hvert hettuglas inniheldur 25 mg eða 75 mg af luspatercepti. Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 50 mg af luspatercepti.
- Önnur innihaldsefni eru sítrónusýrueinhýdrat (E330), natríumsítrat (E331), pólýsorbit 80 (E433), súkrósi, saltsýra (til stillingar á pH) og natríumhýdroxíð (til stillingar á pH). Sjá kafla 2 – Reblozyl inniheldur natríum og pólýsorbit 80.

Lýsing á útliti Reblozyl og pakkingastærðir

Reblozyl er hvítt eða beinhvítt duft fyrir stungulyf, lausn (stungulyfsstofn). Reblozyl er afgreitt í hettuglösum úr gleri, sem innihalda 25 mg eða 75 mg af luspatercepti.

Hver pakking inniheldur 1 hettuglas.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

--

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.

Geymsla lyfsins

Órofið hettuglas

Geymið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Blönduð lausn

Sýnt hefur verið fram á eðlis- og efnafræðilegan stöðugleika blandaða lyfsins, sé það geymt í upprunalegum umbúðum, meðan á notkun stendur í allt að 8 klst. við stofuhita ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), eða í allt að 24 klst. við 2°C-8°C.

Af örverufræðilegum ástæðum skal nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími við notkun og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og skal ekki geyma lyfið lengur en í 24 klst. við 2°C-8°C.

Blönduð lausn má ekki frjósa.

Útreikningur skammta

Heildarskammtinn, samkvæmt líkamsþyngd sjúklingsins (kg) má reikna út á eftirfarandi hátt:

Heildarskammtur (mg) = skammtur (mg/kg) x þyngd sjúklings (kg) á þriggja vikna fresti.

Leiðbeiningar um blöndun

Reblozyl er afgreitt sem frostþurrkað duft sem á að blanda með vatni fyrir stungulyf. Notaðu sprautu með viðeigandi kvarða við blöndunina til að tryggja nákvæman skammt. Sjá töflu 1.

Tafla 1. Tafla yfir blöndun Reblozyl

Styrkleiki	Rúmmál vatns fyrir stungulyf til blöndunar	Styrkleiki eftir blöndun (tilgreindar einingar)
25 mg hettuglas	0,68 ml	50 mg/ml (0,5 ml)
75 mg hettuglas	1,6 ml	50 mg/ml (1,5 ml)

1. Fjarlægðu litaða lokið af hettuglasinu og þurrkið efsta hlutann með alkóhólþurrku.
2. Bætið vatni fyrir stungulyf í hettuglasið með sprautu með viðeigandi kvarða með nál sem og beinið flæðinu á frostþurrkaða duftið. Látið standa í eina mínútu.
3. Fleygið nálinni og sprautunni sem notaðar voru við blöndunina. Notið þær ekki til inndælingar undir húð.
4. Hvirflið hettuglasinu varlega í hringi í 30 sekúndur. Hættið að hvirfla hettuglasinu og látið það standa upprétt í 30 sekúndur.
5. Skoðið hettuglasið með tilliti til óuppleysts dufts í lausninni. Ef óuppleyst duft sést skal endurtaka skref 4 þar til duftið er fullkomlega uppleyst.
6. Hvolfið hettuglasinu og hvirflið því varlega á hvolfi í 30 sekúndur. Snúið hettuglasinu aftur í upprétta stöðu og látið það standa í 30 sekúndur.
7. Endurtakið skref 6 sjö sinnum til viðbótar til að tryggja fullkomna upplausn efnis innan á hliðum hettuglassins.
8. Skoðið blönduðu lausnina fyrir gjöf lyfsins. Eftir rétta blöndun er Reblozyl blönduð lausn litlaus eða gulleit, tær eða örlítið ópallýsandi lausn án sýnilegra agna. Notið ekki lausnina ef óuppleyst lyf eða aðskotaagnir eru sýnilegar.
9. Ef blandaða lausnin er ekki notuð strax, lesið kaflann *Geymsla lyfsins* hér að ofan.

Lyfjagjöf

Ef blandaða Reblozyl lausnin er í kæli skal taka hana úr kælinum 15-30 mínútum fyrir inndælingu til þess að hún nái stofuhita. Þetta gerir inndælinguna þægilegri.

Ráðlagt hámarksrúmmál af lyfi á hverjum stungustað er 1,2 ml. Ef þörf er á meira en 1,2 ml skal skipta heildarrúmmáli Reblozyl upp og gefa álíka mikið rúmmál í hverri inndælingu á mismunandi stungustöðum á sama svæði en á hinum helmingi líkamans. Til að ná tilætluðum skammti skal nota viðeigandi fjölda hettuglasa af Reblozyl til blöndunar.

Gefið Reblozyl með inndælingu undir húð á upphandlegg, læri eða kvið.

Ef þörf er á fleiri en einni inndælingu á að nota nýja sprautu og nál fyrir hverja inndælingu undir húð Fargið allri ónotaðri lausn. Ekki skal gefa meira en einn skammt úr hettuglasi.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.