



## 台灣大昌華嘉股份有限公司 函

地 址：台北市內湖區堤頂大道二段 407 巷 22 號 10 樓  
傳 真：(02) 8752-6100  
聯絡方式：(02) 8752-6666 分機：7569  
聯 絡 人：鄭詠芳  
E-MAIL：[cocoa.cheng@dksh.com](mailto:cocoa.cheng@dksh.com)

受文者：中華民國藥師公會全國聯合會

發文日期：民國 113 年 09 月 16 日

發文字號：嘉標字第 113-536 號

附件：原廠公文影本、新舊外盒比較表、新舊仿單主要差異說明、新版仿單、衛署許可證影本

主旨：本公司代理台灣必治妥施貴寶股份有限公司之藥品「Reblozyl powder for solution for injection 芮寶喜凍晶注射劑」，藥品之包裝及藥品說明書（仿單）變更，詳如說明。

說明：

- 一、本公司代理台灣必治妥施貴寶股份有限公司之藥品「Reblozyl powder for solution for injection 芮寶喜凍晶注射劑」包裝廠名稱變更，由 Sharp Packaging Solutions 包裝廠，更改為 Enestia Belgium NV 包裝廠，比利時包裝廠地址不變，該藥品新進口之外包裝及藥品說明書（仿單）略有變更，產品自批號：L1700006 起適用新包裝及新仿單。
- 二、檢附本藥品之新舊外盒比較表及新舊仿單主要差異說明乙份，謹供參考。
- 三、特此通知，造成不便之處懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

台灣大昌華嘉股份有限公司

負責人：鑫必傑



台灣必治妥施貴寶股份有限公司 函

公司住址：105 台北市健康路 156 號 4、5 樓

聯絡電話：02-27561234

傳 真：02-27663933

受 文 者：台灣大昌華嘉股份有限公司

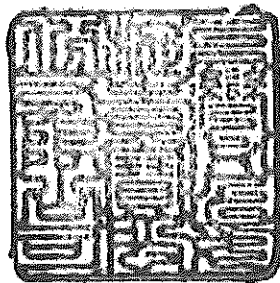
發文日期：中華民國 113 年 9 月 10 日

發文字號：必施藥發字電簽第 29 號

主旨：本公司輸入藥品“芮寶喜凍晶注射劑” Reblozyl 25mg Powder for Solution for Injection，藥品之包裝及藥品說明書(仿單)變更，函請 查照轉知。

說明：

- 一、藥品 Reblozyl 25mg Powder for Solution for Injection 包裝廠名稱變更，由 Sharp Packaging Solutions 包裝廠，更改為 Enestia Belgium NV 包裝廠，比利時包裝廠地址不變，該藥品新進口之外包裝及藥品說明書(仿單)略有變更，產品自批號：L1700006起適用新包裝及新仿單。
- 二、檢附本藥品之新舊外盒比較表(附件一)及新舊仿單主要差異說明(附件二)乙份，謹供參考。



Kristopher  
Ming-Ren  
Hager

台灣必治妥施貴寶股份有限公司

負責人：Kristopher Ming-Ren Hager

## 附件一：新舊外盒比較

- 說明：1. 變更包裝廠名稱  
2. 藥商地址新增松山區

### 新款

<p>衛部原標成藥字第0000411號 本藥須由醫師使用</p> <p> <b>芮寶喜™</b> 凍晶注射劑 Reblozyl powder for solution for injection</p> <p><b>25毫克/小瓶</b></p> <p>冷凍乾燥粉劑 注射前請以無菌注射用水配製 類紅血球成熟劑</p> <p>僅供皮下注射使用</p> <p>單次使用 未使用的部分請丟棄</p>	<p>請冷藏於攝氏2°C-8°C， 切勿冷凍，請避光儲存。</p> <p>製造廠名稱：Patheon Italia S.p.A. 製造廠地址：Viale G.B. Stucchi 110, Monza, 20900, Italy</p> <p>包裝廠名稱：Enestia Belgium NV 包裝廠地址：Klöknerstraat 1, Hamont-Achel 3930, Belgium</p> <p>藥商：台灣必治妥施貴真股份 有限公司 地址：台北市松山區健康路 156號4、5樓 電話：(02) 2756-1234</p>	<p> <b>Reblozyl™</b> powder for solution for injection</p> <p><b>25 mg / vial</b></p> <p>Lyophilized powder</p> <p>Reconstitute with Sterile Water for Injection, prior to administration.</p> <p>Erythroid Maturation Agent</p> <p><b>For Subcutaneous Use Only</b></p> <p>One Single-Use Vial Discard unused portion</p>	<p>Reblozyl® vial contains: Luspatercept (25 mg), citric acid monohydrate, polyorbate 80, sucrose and tri-sodium citrate dihydrate at pH 6.5. Preservative-free</p> <p>Storage: 2 to 8°C. Do NOT freeze. Protect from light.</p> <p>Dosage, administration and detailed storage instructions: See enclosed Package Insert.</p>
--	--	---	--

### 舊款

<p>衛部原標成藥字第0000411號 本藥須由醫師使用</p> <p> <b>芮寶喜™</b> 凍晶注射劑 Reblozyl powder for solution for injection</p> <p><b>25毫克/小瓶</b></p> <p>冷凍乾燥粉劑 注射前請以無菌注射用水配製 類紅血球成熟劑</p> <p>僅供皮下注射使用</p> <p>單次使用 未使用的部分請丟棄</p>	<p>請冷藏於攝氏2°C-8°C， 切勿冷凍，請避光儲存。</p> <p>製造廠名稱：Patheon Italia S.p.A. 製造廠地址：Viale G.B. Stucchi 110, Monza, 20900, Italy</p> <p>包裝廠名稱：Sharp Packaging Solutions 包裝廠地址：Klöknerstraat 1, Hamont-Achel 3930, Belgium</p> <p>藥商：台灣必治妥施貴真股份 有限公司 地址：台北市健康路156號 4、5樓 電話：(02) 2756-1234</p>	<p> <b>Reblozyl™</b> powder for solution for injection</p> <p><b>25 mg / vial</b></p> <p>Lyophilized powder</p> <p>Reconstitute with Sterile Water for Injection, prior to administration.</p> <p>Erythroid Maturation Agent</p> <p><b>For Subcutaneous Use Only</b></p> <p>One Single-Use Vial Discard unused portion</p>	<p>Reblozyl® vial contains: Luspatercept (25 mg), citric acid monohydrate, polyorbate 80, sucrose and tri-sodium citrate dihydrate at pH 6.5. Preservative-free</p> <p>Storage: 2 to 8°C. Do NOT freeze. Protect from light.</p> <p>Dosage, administration and detailed storage instructions: See enclosed Package Insert.</p>
--	--	---	--

附件二：新舊仿單差異說明

- 說明：1. 格式依台灣之處方藥仿單修訂  
2. 安全性資訊參照歐洲仿單更新

<p>#</p>	<p><b>新版仿單內容</b></p> <p><b>3.1 劑量用法用量</b></p> <p><b>劑量調整和劑量延遲</b> 如果病人持續發生治療相關 3 級以上不良反應 (請參見 4.8 節)，則應延遲治療直至毒性改善或恢復至基礎值。 延遲劑量後，應按照劑量調降準則，以原先劑量或調降劑量重新開始用藥。</p> <p><b>劑量調整和劑量延遲</b> <del>如果病人持續發生治療相關 3 級以上不良反應 (請參見 4.8 節)，則應延遲治療直至毒性改善或恢復至基礎值。</del> <del>延遲劑量後，應按照劑量調降準則，以原先劑量或調降劑量重新開始用藥。</del></p> <p><b>劑量調整方式</b></p> <p>2. 級不良反應(請參閱 8 節)，包含 2. 級高血壓(請參閱 2 及 8 節)</p> <p>3 級與 3 級以上高血壓(請參閱 5 及 8 節)</p> <p>其他持續性 3 級與 3 級以上的不良反應(請參閱 8 節)</p> <p>骨髓外造血(Extramedullary haemopoiesis (EMH) masses) 量或腫脹(請參閱 5 及 8 節)</p> <p>• 1 級：輕度；2 級：中度；3 級：重度；4 級：危及生命。</p>	<p><b>舊版仿單內容</b></p> <p><b>3.1 劑量用法用量</b></p> <p><b>劑量調整和劑量延遲</b> 如果病人持續發生治療相關 3 級以上不良反應 (請參見 4.8 節)，則應延遲治療直至毒性改善或恢復至基礎值。 延遲劑量後，應按照劑量調降準則，以原先劑量或調降劑量重新開始用藥。</p>
<p>1.</p>	<p><b>發生不良反應的劑量調整</b> 如果發生 Luspatercept 治療相關的不良反應，劑量調降或中斷的方式下表 2。</p> <p><b>表 2：劑量調整方式</b></p> <p><b>治療相關的不良反應*</b></p> <p>• 暫停治療 • 當不良反應已改善或恢復到基礎值，以原先劑量重新開始治療</p> <p>• 暫停治療 • 當常規血液達到控制時，按照劑量調降準則以調降的劑量重新開始治療</p> <p>• 暫停治療 • 當不良反應達到改善或恢復到基礎值時，按照劑量調降準則以原先劑量或調降的劑量重新開始治療</p> <p>• 停止治療</p>	<p><b>劑量調整方式</b></p> <p>• 暫停治療 • 當不良反應已改善或恢復到基礎值，以原先劑量重新開始治療</p> <p>• 暫停治療 • 當常規血液達到控制時，按照劑量調降準則以調降的劑量重新開始治療</p> <p>• 暫停治療 • 當不良反應達到改善或恢復到基礎值時，按照劑量調降準則以原先劑量或調降的劑量重新開始治療</p> <p>• 停止治療</p>
<p>2.</p>	<p><b>4. 禁忌</b></p> <p>對其中有效成分或第 1.2 節所列任何賦形劑過敏。 懷孕(請參閱第 6 節)。</p>	<p><b>4.3 禁忌症</b></p> <p>對其中有效成分或第 6.1 節所列任何賦形劑過敏。 懷孕(請參閱第 4.6 節)。</p>

- 需接受治療以控制骨髓外造血(EMH)腫塊的病人(請參閱第 5 節)

<p>3.</p> <p>5.4.4 使用時的特別警語及注意事項 (略)</p> <p>5.1 警語/注意事項 (略)</p> <p><b>(新增)</b> <b>骨髓外造血(EMH)腫塊</b> 在輸血依賴性 β 型海洋性貧血的捆綁性試驗及長期追蹤試驗中，接受 luspatercept 治療的病人有 3.2% (10/315) 觀察到骨髓外造血(EMH)腫塊。其中，有 1.9% (6/315) 的病人發生 EMH 腫塊引起的脊髓壓迫症狀(請參閱第 8 節)。 對於有 EMH 腫塊的病人，在治療期間可能會出現腫塊惡化或併發症。徵兆和症狀可能因解剖部位而異。在開始治療和接受治療的期間，應監測病人以了解其症狀、徵兆和併發症是否為 EMH 腫塊所致，並根據臨床指引進行治療。若因 EMH 腫塊引起嚴重併發症，必須停用 luspatercept。</p>	<p>4.4 使用時的特別警語及注意事項 (略)</p>																																							
<p>3.</p> <p>5.4.4 使用時的特別警語及注意事項 (略)</p> <p>5.1 警語/注意事項 (略)</p> <p><b>(新增)</b> <b>骨髓外造血(EMH)腫塊</b> 在輸血依賴性 β 型海洋性貧血的捆綁性試驗及長期追蹤試驗中，接受 luspatercept 治療的病人有 3.2% (10/315) 觀察到骨髓外造血(EMH)腫塊。其中，有 1.9% (6/315) 的病人發生 EMH 腫塊引起的脊髓壓迫症狀(請參閱第 8 節)。 對於有 EMH 腫塊的病人，在治療期間可能會出現腫塊惡化或併發症。徵兆和症狀可能因解剖部位而異。在開始治療和接受治療的期間，應監測病人以了解其症狀、徵兆和併發症是否為 EMH 腫塊所致，並根據臨床指引進行治療。若因 EMH 腫塊引起嚴重併發症，必須停用 luspatercept。</p>	<p>4.4 使用時的特別警語及注意事項 (略)</p>																																							
<p>4.</p> <p>8. 副作用/不良反應</p> <p>8.1 臨床重要副作用/不良反應 (略)</p> <p><b>不良反應列表</b> 下表 23 列示為輸血依賴性 β 型海洋性貧血的捆綁性試驗及長期追蹤試驗中，發現並通報的各項不良反應的最高發生頻率。下列的不良反應是依據身體系統器官分類及常用術語區分。頻率定義為：極常見 (≥1/10)、常見 (≥1/100 至 &lt;1/10)、少見 (≥1/1,000 至 &lt;1/100) 和極罕見 (&lt;1/10,000)。</p> <p><b>表 23：Reblozyl 治療 β 型海洋性貧血的藥物不良反應 (ADR)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>系統器官類別</th> <th>常用術語</th> <th>頻率 (所有等級)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染及寄生蟲</td> <td>支氣管炎</td> <td>常見</td> </tr> <tr> <td></td> <td>泌尿道感染</td> <td>常見</td> </tr> <tr> <td></td> <td>上呼吸道感染</td> <td>極常見</td> </tr> <tr> <td>流行性感冒</td> <td></td> <td>常見</td> </tr> <tr> <td>骨髓外造血</td> <td></td> <td>常見</td> </tr> </tbody> </table>	系統器官類別	常用術語	頻率 (所有等級)	感染及寄生蟲	支氣管炎	常見		泌尿道感染	常見		上呼吸道感染	極常見	流行性感冒		常見	骨髓外造血		常見	<p>4.8 不良作用 (略)</p> <p><b>不良反應列表</b> 下表 2 列示 β 型海洋性貧血的捆綁性試驗中發現並通報的各項不良反應的最高發生頻率。下列的不良反應是依據身體系統器官分類及常用術語區分。頻率定義為：極常見 (≥1/10)、常見 (≥1/100 至 &lt;1/10)、少見 (≥1/1,000 至 &lt;1/100) 和極罕見 (&lt;1/10,000)。</p> <p><b>表 2：Reblozyl 治療 β 型海洋性貧血的藥物不良反應 (ADR)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>系統器官類別</th> <th>常用術語</th> <th>頻率 (所有等級)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染及寄生蟲</td> <td>支氣管炎</td> <td>常見</td> </tr> <tr> <td></td> <td>泌尿道感染</td> <td>常見</td> </tr> <tr> <td></td> <td>上呼吸道感染</td> <td>極常見</td> </tr> <tr> <td>流行性感冒</td> <td></td> <td>常見</td> </tr> <tr> <td>免疫系統異常</td> <td>過敏*</td> <td>常見</td> </tr> <tr> <td>代謝/營養異常</td> <td>高尿酸血症</td> <td>常見</td> </tr> </tbody> </table>	系統器官類別	常用術語	頻率 (所有等級)	感染及寄生蟲	支氣管炎	常見		泌尿道感染	常見		上呼吸道感染	極常見	流行性感冒		常見	免疫系統異常	過敏*	常見	代謝/營養異常	高尿酸血症	常見
系統器官類別	常用術語	頻率 (所有等級)																																						
感染及寄生蟲	支氣管炎	常見																																						
	泌尿道感染	常見																																						
	上呼吸道感染	極常見																																						
流行性感冒		常見																																						
骨髓外造血		常見																																						
系統器官類別	常用術語	頻率 (所有等級)																																						
感染及寄生蟲	支氣管炎	常見																																						
	泌尿道感染	常見																																						
	上呼吸道感染	極常見																																						
流行性感冒		常見																																						
免疫系統異常	過敏*	常見																																						
代謝/營養異常	高尿酸血症	常見																																						

<p>免疫系統異常 過敏/營養異常 神經系統疾病</p>	<p>過敏* 高尿酸血症 頭暈 頭痛 管狀腎病前期 <b>骨質疏鬆</b></p>	<p>常見 常見 極常見 極常見 常見 <b>常見</b></p>	<p>神經系統疾病</p>	<p>頭暈 頭痛 昏厥/昏厥前期</p>	<p>極常見 極常見 常見</p>
<p>(略)</p> <p><b>(新增)</b> <b>骨質外溢血腫塊</b> 在輸血依賴性β型海洋性貧血病人中，有 10/315 (3.2%) 接受 luspatercept 治療的病人發生 EMH 腫塊，安慰劑組為 0.0%。嚴重程度為第 1-2 級有 5 例，第 3 級有 4 例，第 4 級有 1 例，3 名病人因 EMH 腫塊而停藥。請參閱第 5 節。 在接受 luspatercept 延長治療(例如 96 週以上)後也可能會發生 EMH 腫塊。 <b>脊髓壓迫</b> 在輸血依賴性β型海洋性貧血病人中，有 6/315 (1.9%) 接受 luspatercept 治療的病人發生 EMH 腫塊引起的脊髓壓迫或相關症狀，安慰劑組為 0.0%。 4 名病人因發生 3 級以上脊髓壓迫症狀而停止治療。</p>					
<p>5. <b>(新增)</b> <b>15. 其他</b> <b>SmPC-Sep-3020 CCDS 5.1</b> <b>未使用的藥品或廢棄物，請依當地規定處理。</b> (略)</p>	<p>SmPC Sep 2020 包裝廠名稱: Sharp Packaging Solutions</p>				
<p>包裝廠名稱: Enestia Belgium NV</p>					

# 丙寶喜凍晶注射劑

## Reblozyl powder for solution for injection

衛部軍菌疫輸字第 000041 號  
本藥限由醫師使用

### 1. 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

##### 丙寶喜凍晶注射劑(25 毫克)

每個藥瓶包含 25 mg 的 luspatercept。配製後每 mL 溶液含有 50 mg 的 luspatercept。

##### 丙寶喜凍晶注射劑(75 毫克)

每個藥瓶包含 75 mg 的 luspatercept。配製後每 mL 溶液含有 50 mg 的 luspatercept。

Luspatercept 是利用重組 DNA 技術在中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞中製成。

### 1.2 賦形劑

單水檸檬酸 (E330)

檸檬酸鈉 (E331)

聚山梨醇酯 80

蔗糖

鹽酸 (用於調節 pH)

氫氧化鈉 (用於調節 pH)

### 1.3 劑型

凍晶注射劑 (注射用粉劑)。

### 1.4 藥品外觀

白色至類白色冷凍乾燥粉劑。

### 2. 適應症

Reblozyl 適用於治療與 β 型地中海性貧血相關的輸血依賴性貧血的成年病人。

### 3. 用法及用量

Reblozyl 治療應由血液學疾病專科醫師施用。

#### 3.1 用法用量

每次使用 Reblozyl 之前，應評估病人的血紅素 (Hb) 濃度。如果在給藥前輸注紅血球 (RBC)，則必須根據輸注前的 Hb 濃度來進行給藥。

Reblozyl 的建議起始劑量為 1.0 mg/kg，每 3 週一次。

在未達到治療反應的病人中 (治療反應定義為在以 1.0 mg/kg 起始劑量使用 ≥ 2 次連續劑量 (6 週) 後，降低至少三分之一的 RBC 輸血量)，應將劑量增加至 1.25 mg/kg。劑量不應增加超過每 3 週 1.25 mg/kg 的最大劑量。

如果病人失去治療反應 (初始反應後 RBC 的輸血量再次增加)，則應將劑量調高一級。

#### 劑量調降和劑量延遲

如果在輸血的情況下接受 luspatercept 治療的 3 週內 Hb 增加 > 2 g/dL，則應將 Reblozyl 劑量降低一級。

如果至少 3 週無輸血而 Hb ≥ 11.5 g/dL，則應延遲劑量直至 Hb ≤ 11.0 g/dL。如果同時伴隨 Hb 的快速增加 (在沒有輸血的情況下，3 週內 > 2 g/dL)，則應在劑量延遲後考慮將劑量降低一級 (最低 0.8 mg/kg)。

劑量不應降低到 0.8 mg/kg 以下。

Luspatercept 治療期間劑量調降方式如下。

表 1：劑量調降

目前劑量	劑量調降
1.25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0.8 mg/kg

#### 發生不良反應的劑量調整

如果發生 Luspatercept 治療相關的不良反應，劑量調降或中斷的方式如下表 2。

表 2：劑量調整方式

治療相關的不良反應*	劑量調整方式
2 級不良反應 (請參閱 8 節)，包含 2 級高血壓 (請參閱 5 及 8 節)	● 暫停治療 ● 當不良反應已改善或恢復到基礎值，以原劑量重新開始治療
3 級與 3 級以上高血壓 (請參閱 5 及 8 節)	● 暫停治療 ● 當高血壓達到控制時，按照劑量調降準則，以調降的劑量重新開始治療
其他持續性 3 級與 3 級以上的不良反應 (請參閱 8 節)	● 暫停治療 ● 當不良反應得到改善或恢復到基礎值時，按照劑量調降準則，以原劑量或調降的劑量重新開始治療
骨髓外造血腫塊 (Extramedullary haemopoiesis (EMH) masses) 造成嚴重併發症 (請參閱 5 及 8 節)	● 停止治療

\* 1 級：輕度；2 級：中度；3 級：重度；4 級：危及生命。

### 錯過劑量

如果錯過或延遲了預定的治療用藥，應盡快給病人注射 Reblozyl，並按照處方規定，在兩劑之間維持至少連續 3 週間隔。

### 失去治療反應的病人

如果病人對 Reblozyl 的反應喪失，則應評估原因（例如出血事件）。如果排除了導致血液學反應喪失的典型原因，則應依據上述說明考慮增加劑量。

### 佐餐

如病人在最大劑量治療 9 週(3 劑)下仍未減少輸血量，且未發現治療反應失效以外的原因(例如出血、手術、其他伴隨疾病)，或在任何時間發生不可耐受毒性，則應停用 Reblozyl。

### 使用方法

皮下注射使用。

配製後，應將 Reblozyl 溶液經皮下注射到上臂、大腿或腹部。應計算出病人所需的配製溶液確切總劑量，然後將其從單劑量藥瓶中緩慢抽出到注射器中。

每個注射部位的建議最大藥用量為 1.2 mL。如果需要超過 1.2 mL，則應將總劑量均分，並注射在不同的部位。

如果需要多次注射，則每個皮下注射部位都必須使用新的注射器和針頭。不應從藥瓶中給藥超過一劑。

如果將配製後的 Reblozyl 溶液冷藏，則應在注射前 15-30 分鐘從冰箱中取出，以使其達到室溫。這將使注射更加舒適。

有關給藥前配製藥物的說明，請參閱第 3.2.2 節。

### 3.2 調製方式

#### 3.2.1 不相容性

除第 3.2.2 節中提及的藥物外，本產品不可與其他醫療產品混合施用。

#### 3.2.2 處理及棄置特殊注意事項

施用前必須和緩地攪製 Reblozyl。應避免劇烈晃動。

#### 產品配製

Reblozyl 的劑型是冷凍乾燥粉劑，在使用前需要配製。配製 Reblozyl 時只能使用注射用蒸餾水 (WFI)。

應配製適當數量的 Reblozyl 藥瓶以達到所需劑量。必須使用具有適當刻度的注射器進行配製，以確保劑量準確。

#### 配製應遵循以下步驟：

1. 從藥瓶上取下有色的蓋子，然後用酒精擦拭頂部。
2. Reblozyl 凍晶注射劑 (25 毫克) 使用有適當刻度的注射器將 0.68 mL WFI 加到藥瓶中，透過針頭導流至冷凍乾燥粉劑上。稱置一分鐘。每個 25 mg 單劑量藥瓶至少可遞送 0.5 mL 的 50 mg/mL luspatercept。

### Reblozyl 凍晶注射劑 (75 毫克)

使用有適當刻度的注射器將 1.6 mL WFI 加到藥瓶中，透過針頭導流至冷凍乾燥粉劑上。靜置一分鐘。每個 75 mg 單劑量藥瓶至少可遞送 1.5 mL 50 mg/mL 的 luspatercept。

3. 棄棄用於配製的針頭和注射器。請勿使用它們進行皮下注射。
4. 以圓周運動的方式，輕輕旋轉藥瓶 30 秒。停止旋轉，然後將藥瓶直立放置 30 秒鐘。
5. 檢查樣品瓶中溶液中未溶解的粉劑。如果觀察到未溶解的粉劑，請重複步驟 4 直到粉劑完全溶解。
6. 倒轉樣品瓶，然後以倒置狀態輕輕旋轉 30 秒。將藥瓶恢復直立，靜置 30 秒。
7. 重複步驟 6 至少七次，以確保充分配製藥瓶側面的粉劑。
8. 給藥前，請目視檢查配製溶液。適當混合後，Reblozyl 配製溶液為無色至微黃色，澄清至微乳白色的溶液，不含可見的異物顆粒。如果發現有未溶解的產品或異物，請勿使用。
9. 如果不立即使用配製溶液，請參閱第 13.2 節以瞭解儲存條件。

### 3.3 特殊族群用法用量

#### 老年人

Reblozyl 不需要調整起始劑量 (請參閱第 11 節)。

#### 肝功能不全

總膽紅素 (BIL) > 正常上限 (ULN) 和/或丙氨酸轉氨酶 (ALT) 或天門冬氨酸轉氨酶 (AST) < 3 x ULN 的病人無需調整起始劑量 (請參閱 11 節)。對於 ALT 或 AST ≥ 3 x ULN 或肝損傷 CTCAE 3 級的病人，由於缺乏數據，無法提出具體劑量建議 (請參閱 11 節)。

#### 腎功能不全

輕至中度腎功能不全 (腎絲球過濾率估計值 [eGFR] < 90 且 ≥ 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 的病人無需調整起始劑量。由於缺乏臨床資料，無法為重度腎功能不全 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 的病人提供具體劑量建議 (請參閱第 11 節)。根據標準治療，應密切監測腎功能不全病人的腎功能。

#### 兒童族群

在 β 型海洋性貧血病人中，尚未確立 Reblozyl 在 18 歲以下的兒童病人中的安全性和療效。非臨床資料請參閱第 10.3 節。

#### 4. 禁忌

- 對其中有效成分或第 1.2 節所列任何賦形劑過敏。
- 懷孕 (請參閱第 6 節)。
- 需接受治療以控制骨髓外造血 (EMH) 腫塊的病人 (請參閱第 5 節)

#### 5. 警誡及注意事項

##### 5.1 警誡/注意事項

##### 可追溯性

為了提高生物醫藥產品的可追溯性，應清楚記錄所施用產品的名稱和批號。

##### 血栓栓塞事件

在 β 型海洋性貧血病人中，曾有一項前瞻性試驗通報 3.6% (8/223) 接受 luspatercept 治療的病人發生了血栓栓塞事件 (TEE)。報告的 TEE 包括深層靜脈血栓 (DVT)、門靜脈血栓、肺栓塞和缺血性中風 (請參閱第 8 節)。所有患有 TEE 的病人都已切除脾臟，並至少具有一種好發 TEE 的其他風險因子 (例如血小板增多病史或同時使用賀爾蒙替代療法)。TEE 的發生與 Hb 濃度升高無關。對於已切除脾臟且有其他發生 TEE 風險因子的 β 型海洋性貧血病人，應權衡其接受 luspatercept 治療的潛在效益與發生 TEE 的潛在風險。β 型海洋性貧血的高風險病人，應考慮根據目前臨床指南給予血栓預防治療。

### 登麟外造血(EMH)腫塊

在輸血依賴性β型海洋性貧血的繼發性試驗及長期追蹤試驗中，接受 luspatercept 治療的病人有 3.2% (10/315) 觀察到骨髓外造血 (EMH) 腫塊。其中，有 1.9% (6/315) 的病人發生 EMH 腫塊引起的骨髓壓迫症狀 (請參閱第 8 節)。

對於有 EMH 腫塊的病人，在治療期間可能會出現腫塊惡化或併發症。徵兆和症狀可能因解剖部位而異。在開始治療和接受治療的期間，應監測病人以了解其症狀、徵兆和併發症是否為 EMH 腫塊所致，並根據臨床指引進行治療。若因 EMH 腫塊引起嚴重併發症，必須停用 luspatercept。

### 血壓升高

在β型海洋性貧血的繼發性試驗中，接受 luspatercept 治療的病人在收縮壓和舒張壓平均較基礎值升高 5 mmHg (請參閱第 8 節)。每次給予 luspatercept 之前應監測血壓。如果高血壓病情持續或加劇，應按照目前的臨床準則對病人進行高血壓治療。

### 鈉含量

本藥品每 25 mg 或 50 mg 所含的鈉低於 1 mmol (23 mg)，亦即基本上相當於「無鈉」。

### 5.3 操作機械能力

Reblozyl 可能輕微影響駕駛和使用機器的能力。由於存在疲勞、眩暈、頭暈或昏厥的風險，執行這些任務時的反應能力可能會有所減損 (請參閱第 8 節)。因此，建議病人在確知駕駛和使用機器的能力的任何影響之前，都應謹慎行事。

### 6. 特殊族群注意事項

#### 6.1 懷孕

懷孕婦女不應開始使用 Reblozyl 治療 (請參閱第 4 節)。目前尚無關於孕婦使用 Reblozyl 的資料。動物試驗顯示出生殖毒性 (參見第 10.3 節)。懷孕期間服用 Reblozyl (參見第 4 節)。如果病人懷孕，則應停止使用 Reblozyl。

#### 6.2 哺乳

尚未確知 luspatercept 或其代謝物是否排入母乳。在哺乳期間大鼠的乳汁中驗出 luspatercept (參見第 10.3 節)。由於尚未確知 luspatercept 對新生兒/嬰兒的不良影響，必須權衡考慮哺乳乳效益和女性接受治療的效益，決定是否在 Reblozyl 治療期間至最後一劑後 3 個月內停止哺乳或者是停止用藥。

#### 6.3 有生育能力的女性與男性

##### 生育能力

luspatercept 對人類生育的影響尚不清楚。動物試驗發現，luspatercept 可能會損害女性的生育能力 (請參閱第 10.3 節)。

##### 有生育能力的婦女/女性避孕

適孕女性從 Reblozyl 治療期間到最後一劑之後至少 3 個月，應採用有效的避孕措施。在開始使用 Reblozyl 治療之前，必須對有生育能力的女性進行驗孕。

### 7. 交互作用

未曾進行正式臨床藥物交互作用試驗。併用鐵螯合劑對 luspatercept 藥物動力學沒有影響。

### 8. 副作用/不良反應

#### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

##### 完全比荷性腫毒

Reblozyl 病人 (至少佔病人的 15%) 中最常報告的藥物不良反應為頭痛、骨痛和關節痛。最常報告的 3 或以上藥物不良反應是尿酸血症。報告最嚴重的不良反應包括深層靜脈血栓、血栓性肺栓塞、缺血性中風、門靜脈血栓和肺栓塞 (請參閱第 5 節)。

在治療的前 3 個月，骨痛、乏力、倦怠、頭暈和頭痛的發生頻率更高。

接受 luspatercept 治療的病人中有 2.6% 由於不良反應而終止治療。導致在 luspatercept 治療組中終止治療的不良反應為關節痛、背痛、骨痛和頭痛。

##### 不良反應列表

下表 3 為輸血依賴性β型海洋性貧血的繼發性試驗及長期追蹤試驗中，發現並通報的各項不良反應的最高發生頻率。下列的不良反應是依據身體系統器官分類及常用術語區分。頻率定義為：經常見 (≥1/10)、常見 (≥1/100 至 <1/10)、少見 (≥1/1,000 至 <1/100)、罕見 (≥1/10,000 至 <1/1,000) 和極罕見 (<1/10,000)。

表 3：Reblozyl 治療β型海洋性貧血的藥物不良反應 (ADR)

系統器官類別	常用術語	頻率 (所有等級)
感染及寄生蟲	支氣管炎	常見
	泌尿道感染	常見
	上呼吸道感染	極常見
血液及淋巴系統異常	流行性感官	常見
	骨髓外造血	常見
	過敏*	常見
免疫系統異常	高尿酸血症	常見
	頭暈	極常見
	頭痛	極常見
代謝/營養異常	昏厥/昏厥前期	常見
	替錫壓迫	常見
	眩暈/位置性眩暈	常見
神經系統疾病	高血壓	常見
	血栓栓塞事件 <sup>§</sup>	常見
	呼吸困難	常見
耳部及內耳迷路異常	腹瀉	極常見
	噁心	常見
	背痛	極常見
血管異常	關節痛	極常見
	骨節疼痛	極常見
	倦怠	極常見
呼吸、胸腔及縱膈腔異常	無力	常見
	注射部位反應 <sup>¶</sup>	常見
	肌肉骨骼及結締組織異常	常見
全身性異常及注射部位症狀	過敏反應包括眼結膜水腫、藥物過敏反應、面部腫脹、眶周水腫、面部水腫、血管性水腫、喉嚨水腫、蕁麻疹。	
	高血壓反應包括指壓敏感性高血壓、常血腫和高血壓危象。	
	注射部位反應包括注射部位紅斑、注射部位瘙癢、注射部位腫脹和注射部位皮膚疹。	
	血栓性事件包括深層靜脈血栓、門靜脈血栓、缺血性中風和肺栓塞。	



## 特定不良反應之說明

### 骨節疼痛

在接受 luspatercept 治療的  $\beta$  型海洋性貧血病人中，有 19.7% (安慰劑 8.3%) 發生骨痛。在 luspatercept 治療的最初 3 個月 (16.6%) 最常發生骨痛，4-6 個月則降至 3.7%。大多數事件 (41/44 起) 為 1-2 級，其中 3 起事件為 3 級。這 44 例事件中有 1 例達到嚴重等級，1 例導致退出試驗治療。

### 關節痛

在接受 luspatercept 治療的  $\beta$  型海洋性貧血病人中，有 19.3% (安慰劑 11.9%) 發生關節痛。關節痛導致 2 例病人退出試驗治療 (0.9%)。

### 高血壓

在接受 luspatercept 治療的病人的收縮壓和舒張壓平均較基礎值升高 5 mmHg，在安慰劑組病人中未觀察到此現象。在接受 luspatercept 治療的  $\beta$  型海洋性貧血病人中，有 8.1% (安慰劑 2.8%) 發生高血壓。請參閱第 5 節。

在  $\beta$  型海洋性貧血病人中，接受 luspatercept 治療的病人有 4 例 (1.8%) 通報 3 級事件 (0.0% 安慰劑)。沒有病人因高血壓而停藥。請參閱第 5 節。

### 過敏

在接受 luspatercept 治療的  $\beta$  型海洋性貧血病人中，有 4.5% (安慰劑 1.8%) 出現過敏反應 (包括眼腫、藥物過敏反應、面部腫脹、眼部水腫、面部水腫、血管性水腫、喉嚨腫脹、鼻塞)。在臨床試驗中，所有事件均為 1-2 級。過敏反應導致 1 例病人退出試驗治療 (0.4%)。

### 注射部位反應

在接受 luspatercept 治療的  $\beta$  型海洋性貧血病人中，有 2.2% (安慰劑為 1.8%) 出現注射部位反應 (包括注射部位紅斑、注射部位瘙癢、注射部位腫脹和注射部位皮疹)。在臨床試驗中，所有事件均為 1 級，沒有事件導致退出試驗。

### 血栓栓塞事件

3.6% 接受 luspatercept 的  $\beta$  型海洋性貧血病人發生血栓栓塞事件 (包括深層靜脈血栓、門靜脈血栓、缺血性中風和肺栓塞) (安慰劑為 0.9%)。所有事件皆發生在曾經接受過脾臟切除且至少具有一項其他風險因子的病人，請參閱第 5 節。

### 骨髓外造血腫塊

在輸血依賴性  $\beta$  型海洋性貧血病人中，有 10/315 (3.2%) 接受 luspatercept 治療的病人發生 EMH 腫塊。安慰劑組為 0.0%。嚴重度為第 1-2 級有 5 例，第 3 級有 4 例，第 4 級有 1 例，3 名病人因 EMH 腫塊而停藥。請參閱第 5 節。

在接受 luspatercept 延長治療 (例如 96 週以上) 液也可能會發生 EMH 腫塊。

### 骨髓壓迫

在輸血依賴性  $\beta$  型海洋性貧血病人中，有 6/315 (1.9%) 接受 luspatercept 治療的病人發生 EMH 腫塊引起的骨髓壓迫或相關症狀。安慰劑組為 0.0%。有 4 名病人因發生 3 級以上骨髓壓迫症狀而停止治療。

### 免疫原性

臨床試驗中，對 284 例接受 luspatercept 治療且進行抗 luspatercept 抗體評估的  $\beta$  型海洋性貧血病人的分析顯示，有 4 名 (1.4%) 在治療中出現抗 luspatercept 抗體陽性，其中有 2 名 (0.7%) 帶有抗 luspatercept 的中和抗體。

存在中和抗體的情況下，luspatercept 血清濃度趨於降低。帶有抗 luspatercept 抗體的病人未曾通報嚴重的全身過敏反應。過敏反應或注射部位反應與抗 luspatercept 抗體存在與否並無關聯。

### 通報疑似不良反應

藥品核准後，提報疑似不良反應非常重要，可持續監測藥品效益與風險的平衡。醫護專業人員應透過 <https://e2bhdr.fda.gov.tw/> 或 02-23960100，通報任何疑似不良反應。

## 9 過量

過量使用 luspatercept 可能導致 Hb 值升高超過理想濃度。如果用藥過量，應延遲接受 luspatercept 治療直到 Hb  $\leq 11$  g/dL。

## 10. 藥理特性

### 10.1 作用機轉

Luspatercept 是一種類紅血球成熟劑，是一種再組融合蛋白，可與特定轉化生長因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 超家族配體結合。藉由與特定的內源性配體 (例如 GDF-11、活化素 B) 結合，luspatercept 抑制 Smad2/3 訊號傳導，調節中晚期紅血球前驅物 (紅血球母細胞) 分化而導致紅血球成熟。在具有紅血球生成無效 (例如  $\beta$  型海洋性貧血) 特徵的疾病模型中，Smad2/3 訊號皆異常偏高。

### 10.2 藥效藥理特性

藥物分類：抗貧血製劑，其他抗貧血製劑，ATC 代碼：B03XA06。

### 10.3 臨床前安全性資料

#### 單一劑量和重複劑量毒性

對大鼠反覆給予 luspatercept 後出現的毒性包括：原增生性腎絲球腎炎；腎上腺充血、壞死和/或礦化；肝細胞空泡化和壞死；腺胃礦化；心臟和肺臟重量減輕 (沒有相關的組織學發現)。在大鼠和兔子的多項試驗 (包括幼齡動物和生殖毒性試驗) 中發現後肢/足背關節的臨床觀察。在幼齡大鼠中，上述觀察與新骨形成、纖維化和發炎具有組織病理學的相關性。在猴子中也發現了原增生性腎絲球腎炎。猴子發生的其他毒性包括：脈絡叢中的血管退化和發炎浸潤。

在持續 6 個月為時最長的猴子毒性試驗中，未觀察到不良反應之劑量 (NOAEL) 為 0.3 mg/kg (每 3 週 1.75 mg/kg 的臨床暴露量的 0.3 倍)。在大鼠中未發現 NOAEL，在大鼠 3 個月試驗中觀察到不良反應之最低劑量 (LOAEL) 為 1 mg/kg (每 3 週 1.75 mg/kg 的臨床暴露量的 0.9 倍)。

#### 致癌性與致突變性

Luspatercept 尚未進行致癌性或致突變性試驗。在最終的幼齡動物毒性試驗中，最高劑量組 (10 mg/kg) 的 44 隻大鼠中有 3 隻發現血液惡性腫瘤。這些腫瘤在幼齡動物中並不尋常，不能排除與 luspatercept 治療的關聯。在觀察到腫瘤的 10 mg/kg 劑量下，暴露量為每三週 1.75 mg/kg 臨床劑量下暴露量的大約 4 倍。

在使用 luspatercept 進行的其他非臨床安全性試驗中 (包括對猴子進行的 6 個月試驗)，未在任何物種中觀察到任何歸因於 luspatercept 的其他增生性或腫瘤前病變。

#### 生育能力

在一項大鼠生育力試驗中，以高於目前人類最大建議值的劑量向雌性動物施用 luspatercept，導致黃體、胚胎植入和可存活胚胎的平均數量減少。當動物中的暴露量為臨床暴露量的 1.5 倍時，未觀察到此類影響。對雌性大鼠生育能力的影響可在經過 14 週的恢復期後逆轉。

以高於目前人類最大建議值的劑量向雄性大鼠施用 luspatercept，不會對雄性生殖器官或其交配和產生活胎的能力產生不利影響。對雄性大鼠進行測試的最高劑量所產生的暴露量約為臨床暴露量的 7 倍。

## 胚胎胎兒發育 (EFD)

在懷孕的大鼠和兔子中進行了胚胎-胎兒發育毒理學試驗(劑量範圍探索試驗和正式試驗)。在正式試驗中，於器官發育期間每週兩次給予最高達 30 mg/kg 或 40 mg/kg 的劑量。Luspatercept 是大鼠的選擇性發育毒物(雌鼠未受影響；胎兒受到影響)，對於兔子則是母體和胎兒發育毒物(雌鼠和胎兒均受影響)。在這兩個物種中都發現藥物對胎兒的作用，包括活胎數量和胎兒體重減少、再吸收率增加、著床後流失和骨骼畸形；兔子胎兒則觀察到肋骨和椎骨畸形。這兩個物種的 EFD 試驗皆於最低的 5 mg/kg 試驗劑量觀察到 luspatercept 的影響，此可對應於大鼠和兔子的估計暴露量(分別較估計臨床暴露量大 2.7 倍和 5.5 倍)。

## 產前和產後發育

在一項產前和產後發育試驗中，從妊娠第 6 天 (GD) 到出生後 20 天 (PND) 每 2 週一次分別以 3、10 或 30 mg/kg 的劑量給藥，所有劑量皆發現不良反應，包括出生時、整個泌乳期和斷奶後 (PND 28) 兩性 F<sub>1</sub> 幼體體重較低；F<sub>1</sub> 雌性在早孕、配對和交配後的體重較低(僅在 30 mg/kg 劑量時有不良反應)，而 F<sub>1</sub> 雌性在早孕、配對和交配後的體重較低；以及 F<sub>1</sub> 幼體的腎臟鏡檢結果。此外，非不良發現包括雌性在 10 和 30 mg/kg 劑量時的性成熟延遲。在 F<sub>1</sub> 世代中，由於生長延遲和腎臟發現不良反應等因素，因此無法判定對 F<sub>1</sub> 的全身毒性和發育毒性的 NOAEL 值。但是在任何劑量濃度下，兩種性別的行為指標、生育力或生殖參數均未受影響，因此將 30 mg/kg 劑量視為 F<sub>1</sub> 動物行為評估、生育力和生殖功能的 NOAEL。Luspatercept 經由懷孕大鼠和兔子的胎盤轉移，並出現於哺乳期大鼠的乳汁中。

## 幼齡變性

在一項針對幼年大鼠的試驗中，從出生後第 7 天 (PND) 起以 0、1、3 或 10 mg/kg 施用 luspatercept 至 PND 91。在成年大鼠重複劑量毒性試驗中的許多觀察結果，也同樣發生在幼年大鼠中。這些發現包括腎臟中的腎絲球腎炎、腎上腺出血/充血、壞疽和礦化、胃黏液酸化、體重減輕以及後肢/足部腫脹。幼年大鼠特有的 luspatercept 相關發現包括腎小管萎縮/腎內實質發育不全、雌性性成熟平均年齡延遲、對生殖功能的影響(較低的交配指數)以及雄性和雌性大鼠骨髓中藥物質密度的非不良下降。在超過 3 個月的恢復期後觀察到對生殖功能的永久影響。儘管未檢查腎小管萎縮/發育不全的可逆性，但這些作用也判斷為不可逆。在具臨床意義的暴露濃度及最低試驗劑量下均觀察到對腎臟和生殖系統的不良影響，因此無法判定 NOAEL。此外，在成年大鼠組 (10 mg/kg) 接受檢驗的 44 隻大鼠中有 3 隻觀察到血液學惡性腫瘤。這些發現皆研判為兒童病人的潛在風險。

## 11. 藥物動力學特性

### 吸收

在健康志願者和病人中，皮下給藥後 luspatercept 吸收緩慢，在所有給藥劑量下，給藥後約 7 天可觀察到血清中的 C<sub>max</sub>。群體藥物動力學 (PK) 分析證實，在試驗劑量範圍內，luspatercept 進入循環系統的吸收呈線性特性，而且皮下注射部位(上臂、大腿或腹部)對此無顯著影響。β 型地中海貧血病人的 AUC 個體間差異約為 36%。

### 分布

在建議劑量下，β 型地中海貧血病人的平均虛擬分布體積為 7.08L。較小的分布體積顯示，luspatercept 主要局限於細胞外液中，符合其大分子質量的特性。

### 生物轉化

Luspatercept 預期可經由一般的蛋白質降解作用分解為氨基酸。

### 排除

由於 luspatercept 的大分子質量高於腎絲球過濾排除閾值，因此預期不會排入尿液。在建議劑量下，β 型地中海貧血病人的平均總清除率為 0.437 L/天。β 型地中海貧血病人的血清平均半衰期約為 11 天。

## 線性/非線性

血清中 luspatercept C<sub>max</sub> 和 AUC 的增加，大致與劑量從 0.125 mg/kg 調升到 1.75 mg/kg 的增幅成比例。Luspatercept 清除率與劑量或時間無關。

如果每三週給藥一次，luspatercept 的血清濃度在 3 劑後達到穩定狀態，蓄積比約為 1.5。

## 血紅素反應

在試驗前 8 週內接受 <4 單位 RBC 輸注的病人中，Hb 在治療開始後 7 天內升高，且此升高現象與達到 luspatercept C<sub>max</sub> 的時間相關。首次給藥後觀察到最大平均 Hb 增幅，後續給藥觀察到其他較小的增幅。從最後一劑 (0.6 至 1.75 mg/kg) 給藥之後大約 6 至 8 週，血紅素濃度恢復到基礎值。在 β 型地中海貧血病人中，luspatercept 血清暴露量 (AUC) 提高與 Hb 增幅增加有關。

## 性腺激性

### 老年人

Luspatercept 的群體 PK 分析包括 18 至 95 歲的病人，β 型地中海貧血病人的年齡中位數為 32 歲。在所有年齡組中均未發現 AUC 或清除率的臨床顯著差異 (β 型地中海貧血病人分為 18-23、24-31、32-41 和 42-66 歲四組)。

## 肝功能不全

Luspatercept 的群體 PK 分析收錄了依美國國家癌症研究所研究院定義的肝功能正常 (BIL 和 ALT 和 AST<ULN; N = 207)、輕度肝功能不全 (BIL > 1-1.5 x ULN, ALT 或 AST > ULN; N = 160)、中度肝功能不全 (BIL > 1.5-3 x ULN, 任何 ALT 或 AST; N = 138) 或重度肝功能不全 (BIL > 3 x ULN, 任何 ALT 或 AST; N = 40) 病人。未觀察到肝功能類別、肝酶升高 (ALT 或 AST, 最高 3 倍 ULN) 和總 BIL 升高 (4-246 μmol/L) 對 luspatercept 清除率的影響。在各肝功能組之間，平均穩態 C<sub>max</sub> 和 AUC 無臨床上明顯的差異。肝酶 (ALT 或 AST) > 3 x ULN 病人的 PK 資料不足。

## 腎功能不全

Luspatercept 的群體 PK 分析收錄了腎功能正常 (eGFR > 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; N = 315)、輕度腎功能不全 (eGFR 60 至 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; N = 171) 或中度腎功能不全 (eGFR 30 至 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; N = 59) 的病人，在各個腎功能群體中，平均穩態 C<sub>max</sub> 和 AUC 無臨床上明顯的差異。目前尚無無重度腎功能不全 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 或未期腎臟疾病的病人 PK 資料。

## 其他內源性因素

以下群體特徵對 luspatercept AUC 或清除率無臨床顯著影響：性別和種族 (亞洲人/白人)。

以下基礎疾病特徵對 luspatercept 清除率無臨床顯著影響：血清紅血球生成素濃度、RBC 輸血量、β 型地中海貧血基因型 (β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup> 與非 β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup>) 和脾臟切除。

Luspatercept 的分布體積和清除率隨體重增加而升高，適合採用體重導向的給藥方案。

## 12. 臨床試驗資料

### 臨床療效及安全性

β 型地中海貧血 luspatercept 的療效和安全性是在一項第 3 期、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗 BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) 中進行評估。試驗對象是需要輸注紅血球 (6-20 個 RBC 單位/24 週，期間內沒有超過 35 天的無輸血期) 的 β 型地中海貧血相關貧血病人。

Luspatercept 組和安慰劑組病人接受至少 48 週、最多 96 週的治療。解盲後，安慰劑組病人可以轉換至 luspatercept 組。

總共 336 名成年病人隨機分配每 3 週皮下注射 luspatercept 1.0 mg/kg (n = 224) 或安慰劑 (n = 112)。允許劑量增加至 1.25 mg/kg，視 Hb 濃度而定，劑量可以延遲或減少。所有病人皆可接受最佳支持性療法 (Best supportive care, BSC)，包括根據需要輸注 RBC、鐵螯合劑、使用抗生藥、抗病毒和抗真菌治療以及營養支持。試驗排除了患有血紅素 S/β 地中海性貧血、α(α) 地中海性貧血或主要器官受損 (肝病、心臟病、肺病、腎功能不全) 的病人。近期發生 DVT 或中風，或近期使用 erythropoiesis-stimulating agent (ESA)、免疫抑制劑或利尿素 (Hydroxyurea) 治療的病人也都被排除在外。表 4 顯示了 ACE-536-B-THAL-001 中 β 型地中海性貧血病人的主要基礎疾病特徵。

表 4：ACE-536-B-THAL-001 中 β 型地中海性貧血病人的基礎特徵

	Luspatercept (N=224)	安慰劑 (N=112)
<b>人口統計資料</b>		
年齡 (歲)		
中位數 (最小、最大)	30.0 (18, 66)	30.0 (18, 59)
年齡類別，n (%)		
≤ 32	129 (57.6)	63 (56.3)
> 32 至 ≤ 50	78 (34.8)	44 (39.3)
> 50	17 (7.6)	5 (4.5)
性別，n (%)		
男性	92 (41.1)	49 (43.8)
女性	132 (58.9)	63 (56.3)
種族，n (%)		
亞裔	81 (36.2)	36 (32.1)
黑人	1 (0.4)	0
白人	122 (54.5)	60 (53.6)
未蒐集或未報告	5 (2.2)	5 (4.5)
其他	15 (6.7)	11 (9.8)
<b>疾病特性</b>		
輸血前血紅素濃值 <sup>a</sup> ，12 週轉入期 (g/dL)		
中位數 (最小、最大)	9.30 (4.6, 11.4)	9.16 (6.2, 11.5)
基礎值 12 週輸血量 (單位/12 週) (開始前 12 週至第 1 天)	6.12 (3.0, 14.0)	6.27 (3.0, 12.0)
β 型地中海性貧血基因突變分組，n (%)		
β0/β0	68 (30.4)	35 (31.3)
非 β0/β0 缺漏 <sup>b</sup>	155 (69.2)	77 (68.8)
	1 (0.4)	0

<sup>a</sup> 輸血前血紅素濃值為第 1 週前第 1 天之前的 12 週內受試者所有已記錄的輸血前 Hb 平均值。

<sup>b</sup> 缺漏，類別包括了群體中未得出所列參數結果的病人。

試驗在所有病人接受至少 48 週治療或停止治療後解盲。

療效結果總結如下。

表 5：ACE-536-B-THAL-001 中 β 型地中海性貧血病人的療效結果

評估指標	Luspatercept (N=224)	安慰劑 (N=112)
與治療前的 12 週相比，連續 12 週 RBC 輸血量較基礎值降低 ≥ 33% 且減少 2 個單位以上	48 (21.4)	5 (4.5)
主要評估指標 - 13-24 週	17.0 (10.4, 23.6)	
比例差異 (95%CI) <sup>a</sup>	< 0.0001	
P 值 <sup>b</sup>	44 (19.6)	4 (3.6)
37-48 週	16.1 (9.8, 22.3)	
比例差異 (95%CI) <sup>a</sup>	< 0.0001	
P 值 <sup>b</sup>		
與治療前的 12 週相比，連續 12 週 RBC 輸血量較基礎值降低 ≥ 50% 且減少 2 個單位以上	17 (7.6)	2 (1.8)
13-24 週	5.8 (1.6, 10.1)	
比例差異 (95%CI) <sup>a</sup>	0.0303	
P 值 <sup>b</sup>	23 (10.3)	1 (0.9)
37-48 週	9.4 (5.0, 13.7)	
比例差異 (95%CI) <sup>a</sup>	0.0017	
P 值 <sup>b</sup>		

CI = 信賴區間

<sup>a</sup> 根據無條件精確估計算出的比例差異 (luspatercept + BSC - 安慰劑 + BSC) 和 95%CI。

<sup>b</sup> Cochran Mantel-Haenszel 檢定的 P 值按地理區域分層。

**探索性分析**

表 6：ACE-536-B-THAL-001 中 β 型地中海性貧血病人的探索性分析療效結果

評估指標	Luspatercept (N=224)	安慰劑 (N=112)
與治療前的 12 週相比，連續 12 週 RBC 輸血量較基礎值降低 ≥ 33% 且減少 2 個單位以上	158 (70.5)	33 (29.5)
任何連續的 12 週*	41.1 (30.7, 51.4)	
比例差異 (95%CI) <sup>a</sup>	92 (41.1)	3 (2.7)
任何連續的 24 週*	38.4 (31.3, 45.5)	
比例差異 (95%CI) <sup>a</sup>		
與治療前的 12 週相比，連續 12 週 RBC 輸血量較基礎值降低 ≥ 50% 且減少 2 個單位以上	90 (40.2)	7 (6.3)
任何連續的 12 週*	33.9 (26.1, 41.8)	
比例差異 (95%CI) <sup>a</sup>	37 (16.5)	1 (0.9)
任何連續的 24 週*	15.6 (10.5, 20.8)	
比例差異 (95%CI) <sup>a</sup>	輸血量相對於基礎值的平均變化 (LS mean) (RBC 單位/48 週)	
第 1 週到第 48 週	-4.67	+1.16
最小均方		
最小均方差 (luspatercept- 安慰劑)	-5.83	
(95% CI) <sup>b</sup>	(-7.01, -4.6)	
第 49 週至第 96 週		
最小均方	-5.66	+2.19
最小均方差 (luspatercept- 安慰劑)	-7.84	
(95% CI) <sup>b</sup>	(-14.44, -1.25)	

CI = 信賴區間

<sup>a</sup> 根據無條件精確估計算出的比例差異 (luspatercept + BSC - 安慰劑 + BSC) 和 95%CI。

<sup>b</sup> 估計值是採用 ANCOVA 模型得出，此計算數為地理區域和基礎值輸血量。

在第 48 週，luspatercept 組血清鐵蛋白平均濃度低於基礎值，而安慰劑組則是有所增加 (-233.51 µg/L 對照 +114.28 µg/L，得出治療差異最小均方為 -347.8 µg/L (95%CI：-516.95 - 178.65)。

在任何連續的 12 週期間內至少減少 33% 輸血負擔的 luspatercept 反應者中，有 80.4%(127/158) 在分析時達到 2 次以上的治療反應。

### 13. 包裝及儲存

#### 13.1 包裝

Reblozyl 凍晶注射液 (25 毫克)

3 mL I 型玻璃藥瓶，含疏水性內塗層，用溴化丁基橡膠密封閉，鋁密封片，配備黃色聚丙烯蓋。

Reblozyl 凍晶注射液 (75 毫克)

3 mL I 型玻璃藥瓶，含疏水性內塗層，用溴化丁基橡膠密封閉，鋁密封片，配備橘色聚丙烯蓋。

包裝尺寸：1 只藥瓶。

#### 13.2 效期

未開封藥瓶：

如外盒所示。

配製後

若保存在原始容器中，本配製藥品的化學和物理使用穩定性在室溫 ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ) 下可維持長達 8 小時；在  $2^{\circ}\text{C}$  至  $8^{\circ}\text{C}$  下可維持長達 24 小時。

考慮到微生物滋生的問題，應立即使用本藥物。若未立即使用，使用者需對使用前的儲存時間與條件負責，必須存放於  $2^{\circ}\text{C}$  至  $8^{\circ}\text{C}$  且不超過 24 小時。

配製溶液請勿冷凍。

#### 13.3 儲存條件

請儲存於冰箱 ( $2^{\circ}\text{C}$  至  $8^{\circ}\text{C}$ )。

請勿冷凍。

請儲存在原始紙盒內以避光。

藥品配製和稀釋後的儲存條件，請參閱第 13.2 節。

### 15. 其他

#### CCDS 5.1

未使用的藥品或廢棄物，請依當地規定處理。

製造廠名稱: Patheon Italia S.p.A.

製造廠地址: Viale G.B. Stucchi 110, Monza, 20900, Italy

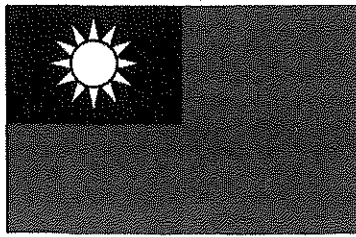
包裝廠名稱: Enestia Belgium NV

包裝廠地址: Klöcknerstraat 1, Hamont-Achel 3930, Belgium

藥商: 台灣必治妥施實醫股份有限公司

地址: 臺北市松山區健康路 156 號 4 樓、5 樓

電話: (02) 2756-1234



# 衛生福利部藥品許可證

衛部罕菌疫輸字第 000041 號  
簽審文件號碼：DHA07200004105

中文名稱：芮寶喜凍晶注射劑

英文名稱：Reblozyl powder for solution for injection

類別：限由醫師使用

藥商名稱：台灣必治妥施貴寶股份有限公司

劑型：凍晶注射劑

製造廠名稱：PATHEON ITALIA S.P.A

包裝種類：25 毫克玻璃小瓶裝，  
100 支以下盒裝；  
75 毫克玻璃小瓶裝，  
100 支以下盒裝

製造廠地址：VIALE G.B. STUCCHI, 110-20900  
MONZA (MB), ITALY (續如後)

## 處方：

Each vial contains:  
Amount (mg) per Label Claim 25 mg/vial  
Luspatercept.....25.0 MG  
Amount (mg) per Label Claim 75 mg/vial  
Luspatercept.....



適應症：用於治療與β型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血的成年病人

前項藥品經本部審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

衛生福利部部長

# 薛瑞元



發證日期 111 年 8 月 15 日

有效日期 121 年 8 月 15 日

核准 展延 至	年 月 日	年 月 日	年 月 日	年 月 日
文號				

變更事項	核准文號	核准日期
二級包裝廠廠名變更為： ENESTIA BELGIUM NV.	113.3.04	11390128690
其他		

主成分製造廠：BIOGEN MA INC.

5000 DAVIS DRIVE, RESEARCH TRIANGLE PARK, NC 27709, USA

二級包裝廠：SHARP PACKAGING SOLUTIONS

KLOCKNERSTRAAT 1, 3930 HAMONT-ACHEL, BELGIUM

110年10月22日 FDA 藥字第 1106014765 號

DMF Number : DMF(46)4084

成分名 : Luspatercept

廠名 : Biogen MA Inc.

廠址 : 5000 Davis Drive, Research Triangle Park, NC 27709, USA

本品係依 100年6月21日署授食字第 1001403285 號公告檢送原料藥

主檔案技術資料，並依 1050041363 號函併入本製劑許可證管理。

1106007881

實際領證日期：111.10.31