

REBLOZYL®
(luspatercepte)

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.
Pó liofilizado para solução injetável
25 mg e 75 mg

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE



REBLOZYL[®]
(luspatercepte)

APRESENTAÇÕES

REBLOZYL (luspatercepte) é apresentado na forma farmacêutica de pó liofilizado para solução injetável para uso subcutâneo na concentração de 25 mg/frasco e 75 mg/frasco. Quando reconstituído em quantidade determinada de água para injetáveis, contém 50 mg/mL de luspatercepte. É apresentado em 1 frasco-ampola de 25 mg ou 1 frasco-ampola de 75 mg.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

REBLOZYL (luspatercepte) 25 mg:

Cada frasco-ampola contém 25 mg de luspatercepte e os seguintes excipientes: ácido cítrico monohidratado, citrato de sódio di-hidratado, polissorbato 80, sacarose, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

REBLOZYL (luspatercepte) 75 mg:

Cada frasco-ampola contém 75 mg de luspatercepte e os seguintes excipientes: ácido cítrico monohidratado, citrato de sódio di-hidratado, polissorbato 80, sacarose, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- **Síndromes Mielodisplásicas (SMD)**

REBLOZYL (luspatercepte) é indicado para:

- Tratamento de pacientes adultos com anemia devido à síndrome mielodisplásica (SMD) de risco muito baixo a intermediário que requeira transfusão.

Ou

- Tratamento de pacientes adultos com anemia dependente de transfusão devido a síndromes mielodisplásicas (SMD) de risco muito baixo a intermediário com sideroblastos em anel e que sejam refratários, intolerantes ou ineficazes para tratamento com agente estimulante da eritropoiese (ESA).¹

¹ CID 10D46 - Síndromes mielodisplásicas

- **Beta-Talassemia**

REBLOZYL (luspatercepte) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com anemia dependente de transfusão associada com beta-talassemia.²

² CID 10D56.1 – talassemia beta

Limitações de Uso:

REBLOZYL (luspatercepte) não é indicado como um substituto das transfusões de sangue (glóbulos vermelhos) em pacientes que necessitam de correção imediata da anemia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Síndromes Mielodisplásicas (COMMANDS)

A eficácia de REBLOZYL foi avaliada em um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, aberto, ativamente controlado (ACE-536-MDS-002, COMMANDS, NCT03682536), que comparou luspatercepte versus alfaepoetina em pacientes com anemia devido à síndromes mielodisplásicas de risco muito baixo, baixo ou intermediário ou com neoplasia mielodisplásica / mieloproliferativa com sideroblastos em anel e trombocitose (SMD / MPN SR-T).

Um total de 356 pacientes adultos foram randomizados para receber REBLOZYL (luspatercepte) (n=178) a cada 3 semanas, com 354 desses pacientes recebendo tratamento. Todos os pacientes foram elegíveis para receber a melhor terapia de suporte disponível, incluindo transfusão de hemácias (RBC), conforme necessário. Foi requerido que os pacientes não tivessem recebido tratamento prévio com ESA (com níveis endógenos de sEPO < 500 U/L) e que tivessem recebido de 2 a 6 unidades de RBC por 8 semanas, confirmadas por um mínimo de 8 semanas imediatamente precedentes à randomização. Pacientes com SMD com deleção 5q (del5q) foram excluídos do estudo.

A randomização foi estratificada por carga de transfusão de hemácias em linha de base (< 4 vs. ≥ 4 pRBC unidades / 8 semanas), status de sideroblastos em anel (SR) em linha de base (com SR + definido como SR ≥ 15% dos precursores eritroides em medula óssea ou ≥ 5% [mas < 15%] se a mutação SF3B1 estivesse presente): SR+ vs. SR-; e nível de eritropoetina endógena sérica (sEPO) em linha de base (≤ 200 vs > 200 a < 500 U/L; por protocolo, foi requerido aos pacientes ter nível de sEPO endógeno < 500 U/L). O tratamento foi iniciado em 1 mg/kg por via subcutânea a cada 3 semanas. Dois aumentos de dose foram permitidos (de 1,33 mg/kg e de 1,75 mg/kg). As doses foram mantidas e subsequentemente reduzidas para reações adversas, reduzidas se houve aumento de hemoglobina por ≥ 2 g/dL a partir do ciclo anterior, e mantidas se

a pré-dose de hemoglobina era ≥ 12 g/dL. A média de idade era de 74 anos (variação: 33-93 anos). A população do estudo era de 55,6% homens e 79,5% brancos.

Tabela 1: Características Basais Demográficas e da Doença no estudo COMMANDS

	REBLOZYL (luspatерcepte) (N=178)	Alfaepoetina (N=178)
Característica Demográfica		
Idade (anos) Mediana (Min, Máx)	74 (46, 93)	75 (33, 91)
Categoria Etária, n (%)		
<64 anos	27 (15,2)	23 (12,9)
65-74 anos	65 (36,5)	65 (36,5)
≥ 75	86 (48,3)	90 (50,6)
Sexo, n (%)		
Masculino	107 (60,1)	91 (51,1)
Feminino	71 (39,9)	87 (48,9)
Raça, n (%)		
Asiática	19 (10,7)	24 (13,5)
Negra	2 (1,1)	0
Branca	142 (79,8)	141 (79,2)
Não coletada ou Reportada	15 (8,4)	13 (7,3)
Característica da Doença		
Hemoglobina (g/dL), n (%)^a		
Mediana (Mín, Máx)	7,80 (4,7; 9,2)	7,80 (4,5; 10,2)
Tempo desde o diagnóstico original de SMD (meses)^{b, c}		
Mediana	8,02	5,17
Categorias séricas de EPO (U/L), n (%)		
<200	141 (79,2)	141 (79,2)
>200	37 (20,8)	37 (20,8)
EPO sérica mediana	78,710	85,910
Carga de transfusão basal (pRBC), n (%)^d		
<4 units	114 (64,0)	109 (61,2)
= 2 units	80 (44,9)	79 (44,4)
≥ 4 units	64 (36,0)	69 (38,8)
Classificação SMD Basal OMS 2016 – n(%)		
SMD-SLD	1 (0,6)	4 (2,2)

SMD-MLD	49 (27,5)	46 (25,8)
SMD-SR-SLD	2 (1,1)	6 (3,4)
SMD-SR-MLD	125 (70,2)	117 (65,7)
SMD/MPN-SR-T	1 (0,6)	4 (2,2)
Ausente	0	1 (0,6)
Classificação de categoria de risco IPSS-R, n (%)		
Muito Baixa	16 (9,0)	17 (9,6)
Baixa	131 (73,6)	257 (72,2)
Intermediária	28 (15,7)	62 (17,4)
Outra / ausente	2 (1,2)	2 (1,1)
Status de sideroblasto em anel (conforme critério da OMS), n (%)		
SR+	130 (73,0)	128 (71,9)
SR -	48 (27,0)	49 (27,5)
Ausente	0 (0)	1 (0,6)
Status de mutação SF3B1, n (%)		
Mutado	111 (62,4)	99 (55,6)
Não-mutado	65 (36,5)	72 (40,4)
Ausente	2 (1,1)	7 (3,9)

a Depois de aplicar a regra acima de 14/3 dias, o valor basal Hb (eficácia) é definido como o menor valor de Hb do laboratório central, local ou pré-transfusional de registros de transfusão dentro de 35 dias ou antes da primeira dose do medicamento do estudo, se disponível.

b O número de meses a partir da data do diagnóstico original até a data do informe de consentimento.

c O diagnóstico de SMD foi feito utilizando-se o rastreamento da avaliação da medula óssea por 2 indivíduos. 1 indivíduo teve um diagnóstico original datado de 28/abril/2021 e um ICF datado de 23/abril/2021. 1 indivíduo teve o diagnóstico original datado de 15/julho/2021 e um ICF datado de 07/julho/2021.

d carga de transfusão em linha de base: o número de unidades de RBC recebidos 8 semanas antes ou na data da primeira dose.

A eficácia foi estabelecida por meio de análise interina planejada com base na proporção de pacientes que ficaram independentes de transfusão de hemácias (RBC-TI) com uma melhora média associada na hemoglobina de pelo menos 1,5 g/dL para qualquer período consecutivo de 12 semanas durante as semanas de 1-24.

Os principais resultados de eficácia estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Principais resultados de eficácia do estudo COMMANDS

Desfecho	REBLOZYL (N=147)	Alfaepoetina (N=154)
RBC-TI para 12 semanas associado com aumento médio de Hb de $\geq 1,5$ g/dL (Semanas 1-24)		
Taxa de Resposta, n (%) (95% IC)	86 (58,5) (50,1; 66,6)	48 (31,2) (24,0; 39,1)
Risco de Diferença Comum (95% IC) ^a	26,6 (15,8; 37,4)	
p-valor	<0,0001	
Razão de Riscos (95% IC) ^a	3,1 (1,9; 5,0)	
HI-E conforme IWG ≥ 8 semanas (Semanas 1-24)		
Taxa de resposta, n (%) (95% IC)	109 (74,1) (66,3; 81,0)	79 (51,3) (43,1; 59,4)
Risco de Diferença Comum (95% IC) ^a	22,3 (11,8; 32,8)	
p-valor	<0,0001	
Razão de Riscos (95% IC) ^a	2,8 (1,7; 4,6)	
RBC-TI para 24 semanas (semanas 1-24)		
Taxa de resposta, n (%) (95% IC)	70 (47,6) (39,3; 56,0)	45 (29,2) (22,2; 37,1)
Risco de Diferença Comum (95% IC) ^a	17,0 (6,7; 27,2)	
p-valor	0,0006	
Razão de Riscos (95% IC) ^a	2,3 (1,4; 3,8)	
BC-TI para ≥ 12 semanas (semanas 1-24)		
Taxa de resposta, n (%) (95% IC)	98 (66,7) (58,4; 74,2)	71 (46,1) (38,1; 54,3)
Risco de Diferença Comum (95% IC) ^a	19,1 (8,6; 29,6)	
p-valor	0,0002	
Razão de Riscos (95% IC) ^a	2,4 (1,5; 4,0)	
Duração (semanas) de RBC-TI ≥ 12 semanas (Semanas 1 a EOT)		
Taxa de resposta, n (%)	98	71
Mediana (95% IC)	126,6 semanas (108,3; NE)	77,0 semanas (39,0; NE)
Razão de Riscos (95% IC) ^{b, c}	0,456 (0,260; 0,798)	
p-valor	0,0050	
Tempo (dias) para a primeira transfusão RBC (Semanas 1 a EOT)		
Taxa de resposta, n (%)	93	116

Mediana (Mín, Máx) ^d	168,0 (64,0; 323,0)	42,0 (22,0; 55,0)
Razão de Riscos (95% IC) ^b	0,557 (0,415; 0,747)	
p-valor ^{c, e}	< 0,0001	
Mudança de Hb (g/dL) a partir da linha de base ao longo de 24 semanas (semanas 1-24)		
Média (DP)	2,0 (1,10)	1,4 (1,15)
Aumento de Hb ≥ 1,5 g/dl (Semanas 1-24)		
Taxa de resposta (%)	72,1	48,7
Risco de Diferença Comum (95% IC) ^a	23,2 (12,2; 34,1)	
p-valor ^e	< 0,0001	

EOT = final do tratamento; NE = não estimável; RBC-TI = independentes de transfusão.

a Baseado no teste CMH estratificado pela carga de transfusão RBC em linha de base (< 4, ≥ 4 pRBC unidades), status RS (RS +, RS -) e nível sEPO (≤ 200, > 200 U/L). p-valor de 1 lado é apresentado.

b RR calculado por Cox modelo de riscos proporcionais estratificado por carga de transfusão RBC em linha de base (< 4, ≥ 4 pRBC unidades), status RS (RS+, RS-) e nível sEPO (≤ 200, > 200 U/L).

c p-valor (1-lado) a partir do teste de log-rank com carga de transfusão RBC por linha de base (< 4, ≥ 4 pRBC unidades), status RS (RS+, RS-) e nível sEPO (≤ 200, > 200 U/L) como variantes.

d Mediana calculada a partir do método de Kaplan-Meier não-estratificado.

e p-valor nominal.

O efeito do tratamento de REBLOZYL na RBC-TI ≥ 12 semanas e aumento de hemoglobina ≥ 1,5 g/dL foi consistente em todos os subgrupos de características demográficas e da doença clinicamente relevantes.

A maior proporção de pacientes (74/128) que receberam REBLOZYL (luspatercepte) (57,8%; 95% IC: 48,8; 66,5) atingiram RBC-TI para 24 semanas durante a semana de 1 a 48 comparado com pacientes (47/136) que receberam alfaepoetina (34,6%; 95% IC: 26,6; 43,2) em uma análise de pacientes cuja primeira dose de data é de pelo menos 48 semanas a partir da data de corte ou que descontinuou primeiro.

Síndromes Mielodisplásicas em pacientes intolerantes ou refratários a ESA (MEDALIST)

A eficácia e a segurança de REBLOZYL (luspatercepte) foram avaliadas em um estudo Fase 3 multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo (ACE-536-MDS-001, MEDALIST, NCT02631070) em pacientes com anemia que exigia transfusões de sangue (glóbulos vermelhos) devido ao IPSS-R (Sistema Internacional de Pontuação de Prognóstico-Revisado) de Síndromes Mielodisplásicas de Risco Muito Baixo, Baixo ou Intermediário que possuem sideroblastos em anel. A elegibilidade dos pacientes incluiu sideroblastos em anel ≥ 15% dos precursores eritroides na medula óssea ou ≥ 5% se a mutação SF3B1 estava presente. Pacientes com SMD com deleção 5q (del 5q) foram excluídos do estudo.

Um total de 229 pacientes adultos foram randomizados para receber REBLOZYL (luspatercepte) (n=153) ou placebo (n=76) 1 mg/kg via subcutânea a cada 3 semanas. Todos os pacientes foram elegíveis para receber o melhor cuidado de suporte, incluindo transfusões de sangue (glóbulos

vermelhos), agentes quelantes de ferro, uso de antibiótico, terapia antiviral e antifúngica e/ou suporte nutricional, conforme necessário.

Foi requerido que os pacientes tivessem recebido tratamento prévio com um agente estimulante da eritropoiese (ESA), constatando ser improvável que respondessem ao tratamento com ESA com eritropoietina sérica (EPO) (> 200 U/L) ou intolerantes.

Os pacientes que apresentavam SMD com deleção do 5q (del 5q) foram excluídos do estudo. A idade mediana foi de 71 anos (variação: 26-95); 62,9% eram do sexo masculino e 69% eram brancos. A etnia não foi reportada em 29,7% dos pacientes.

A Tabela 3 resume os dados demográficos basais e as características relacionadas à doença do estudo MEDALIST.

Tabela 3: Características Basais Demográficas e da Doença do Estudo MEDALIST

Características Demográficas e da Doença	REBLOZYL (luspatercepte) (N=153)	Placebo (N=76)
Dados demográficos		
Idade^a (anos) Mediana (Mín, Máx)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
Categorias Etárias, n (%)		
<64 anos	29 (19,0)	16 (21,1)
65-74 anos	72 (47,1)	29 (38,2)
≥75	52 (34,0)	31 (40,8)
Sexo, n (%)		
Masculino	94 (61,4)	50 (65,8)
Feminino	59 (38,6)	26 (34,2)
Raça, n (%)		
Negra ou Afro-americana	1 (0,7)	0 (0,0)
Branca	107 (69,9)	51 (67,1)
Não Coletada ou Reportada	44 (28,8)	24 (31,6)
Outros	1 (0,7)	1 (1,3)
Características da Doença		
Tempo Desde o Diagnóstico Original de SMD^b (meses)		
Média (DP)	57,8 (56,59)	52,7 (42,29)
Mediana (Mín, Máx)	44,0 (3, 421)	36,1 (4, 193)
Categorias da EPO sérica (U/L)^c, n (%)		
<100	51 (33,3)	31 (40,1)
100 a <200	37 (24,2)	19 (25,0)
200 a 500	43 (28,1)	15 (19,7)
>500	21 (13,7)	11 (14,5)

Ausente	1 (0,7)	0 (0,0)
Classificação da SMD, n (%)		
RARS da SMD	7 (4,6)	2 (2,6)
RCMD-RS da SMD	145 (94,8)	74 (97,4)
Outro ^d	1 (0,7)	0
Classificação do IPSS-R		
Categoria de Risco, n (%)		
Muito Baixo, Baixo	127 (83,0)	63 (82,9)
Muito Baixo	18 (11,8)	6 (7,9)
Baixo	109 (71,2)	57 (75,0)
Intermediário	25 (16,3)	13 (17,1)
Elevado	1 (0,7)	0
Estado de Desempenho ECOG, n (%)		
0	54 (35,3)	33 (43,4)
1	91 (59,5)	32 (42,1)
2	8 (5,2)	11 (14,5)
Transfusões de Sangue (RBC)/Categorias 8 Semanas, n (%)		
Semanas 1-16		
≥ 6 unidades	66 (43,1)	33 (43,4)
< 6 unidades	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 e < 6 unidades	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 unidades	46 (30,1)	20 (26,3)

EPO=eritropoietina; IPSS-R=Sistema Internacional de Pontuação de Prognóstico-Revisado; ITT=intenção de tratar; SMD=síndromes mielodisplásicas; RARS=anemia refratária com sideroblastos em anel; RBC=eritrócitos; RCMD=citopenia refratária com displasia de múltiplas linhagens; DP=desvio padrão; OMS=Organização Mundial da Saúde.

^a O tempo desde o diagnóstico original de SMD foi definido como o número de anos desde a data do diagnóstico original até a data do termo de consentimento livre e esclarecido.

^b EPO basal foi definida como o maior valor de EPO no período de 35 dias da primeira dose da droga em estudo.

^c De acordo com os critérios da OMS 2008

^d SMD-RS e displasia de múltiplas linhagens diagnosticadas localmente

A eficácia foi estabelecida com base na proporção de pacientes que ficaram Independentes de Transfusão de Hemácias (RBC-TI), ou seja, ausência de qualquer transfusão de hemácias durante qualquer período de 56 dias consecutivos (8 semanas) ao longo das primeiras 24 semanas de tratamento, conforme os resultados de eficácia evidenciados na Tabela 4:

Tabela 4: Resultados de Eficácia no MEDALIST

Desfecho	REBLOZYL (luspatercepte) N=153	Placebo N=76	Diferença de Risco (IC de 95%)	Valor de p
RBC-TI ≥8 semanas, n (%) Semanas 1-24	58 (37,9)	10 (13,2)	24,56 (14,48; 34,64)	< 0,0001

RBC-TI ≥ 12 semanas, n (%)				
Semanas 1-24	43 (28,1)	6 (7,9)	20,00 (10,92; 29,08)	0,0002
Semanas 1-48	51 (33,3)	9 (11,8)	21,37 (11,23; 31,51)	0,0003

Dos pacientes que alcançaram RBC-TI maior ou igual a 8 semanas (58 pacientes) da Semana 1 a 24, 62% (36/58 pacientes) apresentaram mais de 1 episódio de RBC-TI.

Dos pacientes que receberam REBLOZYL (luspatercepte), 69 pacientes (45,1%) alcançaram RBC-TI maior ou igual a 8 semanas durante as Semanas de 1-48, comparado ao 12 pacientes (15,8%) que receberam placebo (OR = 5,306; $p < 0,0001$).

A duração mediana do episódio único mais longo de resposta da RBC-TI entre os respondedores no grupo REBLOZYL (luspatercepte) foi 30,6 semanas. Entre os pacientes que alcançaram RBC-TI maior ou igual a 8 semanas durante as Semanas de 1 a 48, 39,1% (27/69) dos pacientes do grupo de tratamento com REBLOZYL (luspatercepte) mantiveram a resposta na última avaliação.

O tratamento com REBLOZYL (luspatercepte) se mostrou favorável quando comparado ao placebo em todos os subgrupos observados, com análise de pacientes que ficaram Independentes de Transfusão de Hemácias (RBC-TI) maior ou igual a 8 semanas, entre as Semanas 1 a 24, incluindo pacientes que apresentam nível de EPO endógena basal elevado (maior ou igual a 200 U/L) e carga de transfusão de hemácias elevada (maior ou igual a 4 unidades/8 semanas).

REBLOZYL (luspatercepte) demonstrou uma melhora da hemoglobina sustentada ou uma redução de, pelo menos, 4 unidades de eritrócitos ao longo de 8 semanas consecutivas [definidas pelo International Working Group (IWG) como a proporção de pacientes que atenderam aos critérios de melhora hematológica sustentada por 56 dias consecutivos (8 semanas) durante o período de tratamento (Semanas 1 a 24) sem transfusões de sangue] em 52,9% dos pacientes em comparação com 11,8% dos pacientes que receberam placebo.

O tratamento com REBLOZYL (luspatercepte) resultou em uma redução dos níveis médios de ferritina sérica comparado ao placebo entre o período basal à Semana 9-24 (-20,6 vs. +217,6; p nominal=0,0024) e no período da Semana 33-48 (-23,8 vs. +281,5; p nominal=0,0294).

Nos estudos Fase 2 abertos, a segurança e a eficácia de REBLOZYL (luspatercepte) foram avaliadas em 23 pacientes adultos que apresentam SMD de baixo risco sem sideroblastos em anel, que apresentavam uma carga de transfusão basal mediana de 4 unidades (intervalo: 2-8 unidades)

e níveis de EPO medianos de 429 UI/L (intervalo: 0,3-1960 UI/L) com 48% dos pacientes apresentando um nível de eritropoietina acima de 500 UI/L. Desses pacientes, 30,4% (7/23, IC 95%: 13,2 a 52,9) dos pacientes alcançaram RBC-TI \geq 8 semanas. A duração mediana da RBC-TI (mín, máx) foi 196 dias (70, 378). O perfil de segurança em pacientes que apresentavam SMD sem sideroblastos em anel foi geralmente compatível com o da população da Fase 3.

Beta-Talassemia

A eficácia e a segurança de REBLOZYL (luspatercepte) foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo (ACE-536-B-THAL-001, NCT02604433, BELIEVE) em pacientes com beta (β) talassemia.

Um total de 336 pacientes com beta-talassemia que necessitavam de transfusões de sangue regulares (6 a 20 unidades de RBC / 24 semanas), sem período livre de transfusão superior a 35 dias, receberam durante este período REBLOZYL (luspatercepte) (n=224) ou placebo (n=112) 1mg/kg, via subcutânea uma vez a cada 3 semanas. Todos os pacientes foram elegíveis para receber o melhor cuidado de suporte, incluindo transfusões de sangue; agentes quelantes de ferro; uso de antibiótico, terapia antiviral e antifúngica e/ou suporte nutricional, conforme necessário.

O estudo excluiu pacientes que apresentavam hemoglobina S/ β -talassemia ou alfa-talassemia ou que apresentavam dano grave em órgão (doença hepática, doença cardíaca, doença pulmonar e insuficiência renal). Pacientes que apresentavam trombose venosa profunda ou acidente vascular cerebral recente ou uso recente de ESA (agente estimulante da eritropoiese), imunossupressor ou terapia com hidroxureia também foram excluídos. A idade mediana foi de 30 anos (variação: 18-66). O estudo foi composto por 42% de pacientes do sexo masculino, 54,2% brancos, 34,8% asiáticos e 0,3% negros ou afro-americanos. A porcentagem de pacientes que reportaram sua raça como "outra" foi 7,7% e a raça não foi coletada ou reportada para 3% dos pacientes.

As Tabelas 5 e 6 resumem as Características Demográficas e da Doença do Paciente no estudo BELIEVE.

Tabela 5: Dados Demográficos Basais do Paciente no estudo BELIEVE		
Característica Demográfica	REBLOZYL (luspatercepte) (N = 224)	Placebo (N = 112)
Idade (anos) ^a		
Mediana (Mín, Máx)	30,0 (18, 66)	30,0 (18,59)
Categoria Etária (Anos), n (%)		
\leq 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 a \leq 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)

Sexo, n (%)		
Masculino	92 (41,1)	49 (43,8)
Feminino	132 (58,9)	63 (56,3)
Raça, n (%)		
Asiática	81 (36,2)	36 (32,1)
Negra ou Afro-americana	1 (0,4)	0
Branca	122 (54,5)	60 (53,6)
Não Coletada ou Reportada	5 (2,2)	5 (4,5)
Outros	15 (6,7)	11 (9,8)
Região, n (%)		
América do Norte e Europa	100 (44,6)	51 (45,5)
Oriente Médio e Norte da África	52 (23,2)	26 (23,2)
Ásia Pacífico	72 (32,1)	35 (31,3)

Tabela 6: Características Basais da Doença no estudo BELIEVE

Característica da Doença	REBLOZYL (luspatercepte) (N = 224)	Placebo (N = 112)
Diagnóstico de β-Talassemia, n (%)		
β -Talassemia	174 (77,7)	83 (74,1)
HbE/ β -talassemia	31 (13,8)	21 (18,8)
B-Talassemia combinada com α -talassemia	18 (8,0)	8 (7,1)
Ausente ^a	1 (0,4)	0
Carga de transfusão basal 12 semanas antes da randomização		
Mediana (Mín; Máx)	6,12 (3,0; 14,0)	6,27 (3,0; 12,0)
Agrupamento da Mutação Gênica da β-Talassemia, n (%)		
$\beta 0/\beta 0$	68 (30,4)	35 (31,3)
Não $\beta 0/\beta 0$	155 (69,2)	77 (68,8)
Ausente ^a	1 (0,4)	0
Nível basal de ferritina sérica ($\mu\text{g/L}$)		
N	220	111
Mediana (mín, máx)	1301,50 (136, 6400)	1301,50 (136, 6400)
Esplenectomia, n (%)		
Sim	129 (57,6)	65 (58,0)
Não	95 (42,4)	47 (42,0)
Idade em que o Paciente Iniciou as Transfusões Regulares (Anos)		
n	169	85
Mediana (Mín, Máx)	2,0 (0, 52)	2,0 (0, 51)
BSC = melhor cuidado de suporte; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group [Grupo Cooperativo Oriental de Oncologia]; Hb = hemoglobina; HbE=hemoglobina E; ITT=intenção de tratar; DP=desvio padrão		
^a A categoria "Ausente" inclui pacientes na população que não apresentaram resultado para o parâmetro listado.		

A eficácia foi baseada no desfecho primário de redução da carga de transfusão de hemácias (redução de $\geq 33\%$ a partir do período basal) com uma redução de pelo menos 2 unidades da Semana 13 a 24.

Para demonstrar a proporção de pacientes que alcançaram benefício do tratamento com REBLOZYL (luspatercepte), a resposta foi avaliada em qualquer intervalo de 12 ou 24 semanas consecutivas.

Uma proporção mais elevada de pacientes no braço REBLOZYL (luspatercepte) alcançou uma redução maior ou igual a 33% e maior ou igual a 50% nas transfusões de sangue a partir do período basal, quando comparado ao braço placebo para ambos os intervalos de 12 e 24 semanas consecutivas.

Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 7.

Tabela 7: Resultados de Eficácia no estudo BELIEVE

Desfecho	REBLOZYL (luspatercepte) N= 224	Placebo N =112	Diferença de Risco (IC 95%)	Valor de p
$\geq 33\%$ de redução a partir do período basal na carga de transfusão de hemácias com uma redução de pelo menos 2 unidades por 12 semanas consecutivas, n (%)				
Desfecho primário- Semanas 13 - 24	47 (21,0)	5 (4,5)	16,5 (9,9, 23,1)	<0,0001
Semanas 37 - 48	44 (19,6)	4 (3,6)	16,1 (9,8; 22,4)	<0,0001
Quaisquer 12 semanas consecutivas*	173 (77,2)	39 (34,8)	42,4 (32,0, 52,7)	<0,0001
Quaisquer 24 semanas consecutivas*	116 (51,8)	3 (2,7)	49,2 (42,0, 56,4)	< 0,0001
$\geq 50\%$ de redução desde o período basal na carga de transfusão de hemácias com uma redução de pelo menos 2 unidades por 12 semanas consecutivas, n (%)				
Semanas 13 - 24	16 (7,1)	2 (1,8)	5,4 (1,2, 9,5)	0,0402

Semanas 37 - 48	23 (10,3)	1 (0,9)	9,4 (5,0; 13,7)	0,0017
Quaisquer 12 semanas consecutivas*	112 (50,0)	9 (8,0)	41,9 (33,6, 50,1)	< 0,0001
Quaisquer 24 semanas consecutivas*	53 (23,7)	1 (0,9)	22,8 (16,9, 28,6)	< 0,0001

* Pacientes tratados com placebo são avaliados até antes da transição para luspatercepte. Para a análise contínua em quaisquer 12/24 semanas consecutivas, o braço de tratamento com luspatercepte não inclui pacientes com placebo que migraram para o luspatercepte.

Como pode ser visto na Tabela 5, é possível observar que há significativamente mais pacientes que alcançaram o desfecho primário no grupo recebendo REBLOZYL (luspatercepte) em comparação ao grupo placebo (21,0% vs. 4,5%, respectivamente; $p < 0,0001$).

Um total de 85% dos respondedores de REBLOZYL (luspatercepte), que alcançaram uma redução da carga de transfusão de pelo menos 33% durante qualquer intervalo de 12 semanas consecutivas, alcançaram 2 ou mais episódios de respostas.

Foi observada uma redução dos níveis de ferritina sérica a partir do período basal até a Semana 48 em pacientes tratados com REBLOZYL (luspatercepte) quando comparado ao placebo, o que resultou em uma diferença média (regressão linear) de -342,59 $\mu\text{g/L}$ (IC 95%: -498,30, -186,87).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Mecanismo de Ação

O luspatercepte é uma proteína de fusão recombinante que se conecta aos ligantes selecionados da superfamília TGF- β . Ao se conectar aos ligantes endógenos específicos (por exemplo, GDF-11 e activina B), luspatercepte inibe a sinalização de Smad2/3, resultando na maturação eritroide por meio da expansão e diferenciação de precursores eritroides de estágio tardio (normoblastos) na medula óssea, portanto restabelecendo a eritropoiese eficaz. A sinalização de Smad2/3 é anormalmente elevada em modelos de doença caracterizados por eritropoiese ineficaz, isto é, síndromes mielodisplásicas (SMD) e beta-talassemia e na medula óssea de pacientes que apresentam SMD.

Nos modelos de camundongo de SMD e beta-talassemia, luspatercepte diminuiu a sinalização de Smad2/3, reduziu a hiperplasia eritroide, potencializou a maturação eritroide, aumentou a hemoglobina e aumentou o número de glóbulos vermelhos no sangue. Nos modelos de

camundongo de beta-talassemia, luspatercepte também melhorou a qualidade dos eritrócitos, conforme demonstrado pelo aumento de sua vida útil e redução de anomalias morfológicas e hemólise.

Eletrofisiologia Cardíaca

O efeito de luspatercepte sobre o intervalo QTc foi avaliado em 638 pacientes que apresentam SMD ou beta-talassemia que foram tratados com doses múltiplas (0,125 a 1,75 mg/kg) de luspatercepte (N = 474) ou placebo (N = 164). No estado de equilíbrio, a C_{max} média para a dose terapêutica máxima (1,75 mg/kg), o limite superior do IC 90% bicaudal para a diferença média na alteração do QTc a partir do período basal entre luspatercepte e placebo foi inferior a 10 ms.

Portanto, luspatercepte não prolonga o intervalo QTc em doses terapêuticas.

Resposta da Hemoglobina

O aumento da hemoglobina nos pacientes tratados com luspatercepte foi evidente no período de 7 dias do início da terapia e foi correlacionado temporalmente com o tempo de C_{max} de luspatercepte. O aumento mais pronunciado da Hb foi observado após a primeira dose, com aumentos adicionais nas doses subsequentes para esquema de administração 3 em 3 semanas. Em doses terapêuticas (0,6 – 1,75 mg/kg), o tempo para a Hb aumentada retornar ao seu valor basal pareceu ser, de aproximadamente, 6 a 8 semanas a partir da última dose.

O aumento da exposição sérica de luspatercepte (AUC) foi associado a um aumento maior da Hb em pacientes que apresentam SMD ou beta-talassemia.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

O aumento da C_{max} e da AUC de luspatercepte sérico é aproximadamente proporcional aos aumentos da dose de 0,125 a 1,75 mg/kg. A variabilidade interindividual na AUC foi 38% para os pacientes que apresentavam SMD e 36% para os pacientes que apresentavam beta-talassemia. Quando administrado a cada três semanas, a concentração sérica de REBLOZYL (luspatercepte) alcança o estado de equilíbrio após 3 doses, com uma taxa de acúmulo de aproximadamente 1,5.

Mutações somáticas em SMD (COMMANDS)

Em pacientes com SMD que nunca receberam ESA (COMMANDS), o REBLOZYL demonstrou benefício clínico em múltiplas mutações genômicas e favorecimento sobre alfaepoetina.

Absorção

Em voluntários saudáveis e pacientes, luspatercepte foi absorvido lentamente após a administração SC, com a C_{max} sérica observada em aproximadamente 7 dias após a dose entre todos os intervalos

de doses, SMD (0,125-1,75 mg/kg) e beta-talassemia (0,2-1,25 mg/kg). A análise da farmacocinética populacional sugere que a absorção de luspatercepte na circulação é linear no intervalo de doses estudadas e a absorção não é significativamente afetada pela localização da administração via SC (parte superior do braço, coxa ou abdômen).

A biodisponibilidade absoluta de luspatercepte após a administração SC não foi avaliada em humanos.

Distribuição

Nas doses recomendadas, a média geométrica de volume aparente de distribuição foi 9,6 L (26,7%) para os pacientes que apresentam SMD e 7,3 L (24,2%) para os pacientes que apresentam beta-talassemia.

O pequeno volume de distribuição indica que luspatercepte está confinado principalmente nos fluidos extracelulares, compatível com sua grande massa molecular.

Metabolismo

Não foram realizados estudos de metabolismo. É esperado que luspatercepte seja catabolizado em pequenos peptídeos e aminoácidos pelo processo geral catabólico de degradação em múltiplos tecidos.

Excreção e Eliminação

Não foram realizados estudos de excreção. Não se espera que luspatercepte seja excretado na urina devido à sua grande massa molecular, que está acima do limiar de exclusão de tamanho da filtração glomerular.

Nas doses recomendadas, a média geométrica do clearance total aparente foi 0,47 L/dia (42,9%) para os pacientes que apresentam SMD e 0,44 L/dia (36,7%) para os pacientes que apresentam beta-talassemia. O clearance foi independente da dose ou do tempo. A média geométrica da meia-vida no soro foi de aproximadamente 14 dias (31,7%) para os pacientes que apresentam SMD e 11 dias (25,7%) para os pacientes que apresentam beta-talassemia.

Farmacocinética em Crianças

A farmacocinética de luspatercepte em crianças não foi avaliada.

Farmacocinética em Idosos

A análise da farmacocinética populacional para luspatercepte incluía pacientes com idades variando de 18 a 95 anos de idade, com uma idade mediana de 72 anos para os pacientes que apresentam SMD e 32 anos para os pacientes que apresentam beta-talassemia. Não foi encontrada diferença clinicamente significativa na C_{max} e na AUC no estado de equilíbrio médio entre os grupos etários (<65, 65-74 e ≥ 75 anos para SMD; 18-23, 24-31, 32-41 e 42-66 anos para beta-talassemia).

Farmacocinética na Insuficiência Renal

A análise da farmacocinética populacional para luspatercepte incluía pacientes que apresentavam função renal normal (eGFR \geq 90 mL/min; n = 463), insuficiência renal leve (eGFR 60 a 89 mL/min; n=273) ou insuficiência renal moderada (eGFR 30 a 59 mL/min; n=91) conforme definido pela fórmula de Modificação de Dieta em Doença Renal (MDDR). Não foi encontrada diferença clinicamente significativa na C_{max} e na AUC no estado de equilíbrio médio entre os grupos de função renal.

Os dados farmacocinéticos não estão disponíveis para os pacientes que apresentam insuficiência renal grave (eGFR $<$ 30 mL/min) ou doença renal em estágio terminal.

Farmacocinética no Comprometimento Hepático

A análise da farmacocinética populacional para luspatercepte incluía pacientes que apresentavam função hepática normal (bilirrubina [BIL] total, alanina transaminase [ALT] e aspartato transaminase [AST] \leq limite superior da normalidade [LSN]; n = 361), comprometimento hepático leve (BIL $>$ 1 – 1,5 x LSN ou ALT ou AST $>$ LSN; n=213), comprometimento hepático moderado (BIL $>$ 1,5 – 3 x LSN, qualquer ALT ou AST; n=187) ou comprometimento hepático grave (BIL $>$ 3 x LSN, qualquer ALT ou AST; n = 74), conforme definido pelos critérios do Instituto Nacional do Câncer-Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG). Não foram observados efeitos das categorias de função hepática do NCI-ODWG, enzimas hepáticas elevadas (ALT ou AST, até 3 x LSN) e bilirrubina total elevada (4 – 246 μ mol/L) sobre o clearance de luspatercepte.

Não foi encontrada diferença clinicamente significativa na C_{max} e na AUC no estado de equilíbrio médio entre os grupos de função hepática.

Os dados farmacocinéticos são insuficientes para os pacientes que apresentam enzimas hepáticas (ALT ou AST) \geq 3 x LSN.

Outros Fatores Intrínsecos

O sexo e a raça (asiática vs. branca) não têm efeito clinicamente significativo sobre a exposição sérica (AUC) ou sobre o clearance de luspatercepte.

As seguintes características basais da doença não tiveram efeito clinicamente significativo sobre o clearance de luspatercepte: nível de eritropoietina sérica (2,4 a 2920 U/L), carga de transfusão de hemácias (RBC), SMD com sideroblastos em anel, genótipo da beta-talassemia (β^0/β^0 vs. não β^0/β^0) e esplenectomia.

O peso corporal crescente aumentou o volume de distribuição e o clearance de luspatercepte, apoiando o esquema de administração com base no peso corporal.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA

Como nos seres humanos, foram observados aumentos no número de glóbulos vermelhos, hemoglobina e hematócrito em animais que receberam luspatercepte. Foi observada toxicidade renal em ratos e macacos após doses repetidas de luspatercepte. Não há evidência de malformações fetais, imunotoxicidade ou irritação dérmica.

Toxicidade de Dose Única e Repetida

Após a administração repetida de luspatercepte em ratos, as toxicidades incluíam glomerulonefrite membranoproliferativa, congestão, necrose e/ou mineralização das glândulas adrenais, vacuolização e necrose hepatocelular e mineralização do estômago glandular. Também foi observada glomerulonefrite membranoproliferativa em macacos. A toxicidade adicional em macacos incluía degeneração vascular e infiltrados inflamatórios no plexo coroide.

Para o estudo de toxicidade de 6 meses, o estudo de duração mais longa em macacos, o nível de efeito adverso não observado (NOAEL) foi 0,3 mg/kg (0,3 vezes a exposição clínica em 1,75 mg/kg de 3 em 3 semanas). Não foi identificado um NOAEL em ratos e o nível de efeito adverso mais baixo observado (LOAEL) no estudo de 3 meses em ratos foi 1 mg/kg (0,9 vezes a exposição clínica em 1,75 mg/kg de 3 em 3 semanas).

Fertilidade e Desenvolvimento Embrionário Inicial

Em um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos, luspatercepte foi administrado a fêmeas antes do acasalamento e durante a gestação inicial. Houve reduções significativas no número médio de corpos lúteos, implantações e embriões viáveis em exposições semelhantes à exposição clínica. Os efeitos sobre a fertilidade em ratas fêmeas foram reversíveis após um período de recuperação de 14 semanas (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Fertilidade**).

Estes efeitos não foram observados quando a exposição nos animais foi de 1,5 vez a exposição clínica. A administração de luspatercepte em ratos machos em doses superiores à dose humana mais elevada atualmente recomendada não teve efeito adverso sobre os órgãos reprodutores masculinos ou sobre sua capacidade de acasalar e produzir embriões viáveis. A dose mais elevada testada em ratos machos produziu uma exposição de aproximadamente 7 vezes a exposição clínica (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Fertilidade**).

Desenvolvimento Embrionário

Não foram observadas malformações fetais em ratos ou coelhos tratados com luspatercepte.

Foram realizados estudos de toxicologia no desenvolvimento embrionário (estudos de determinação de intervalo e definitivos) em ratas Sprague Dawley e coelhas Brancas da Nova Zelândia prenhes. Nos estudos definitivos, doses de até 30 mg/kg ou 40 mg/kg semanalmente foram administradas duas vezes durante o período de organogênese. O luspatercepte foi um tóxico seletivo para o desenvolvimento (mãe não afetada; feto afetado) nos ratos e tóxico materno para o

desenvolvimento fetal (coelha e feto afetados) nos coelhos. Os efeitos em ambas as espécies incluíam reduções nos números de fetos vivos e pesos corporais fetais e aumentos nas reabsorções, perda pós-implantação e variações esqueléticas.

Em ambas as espécies, 5 mg/kg foi o NOAEL, correspondendo a uma AUC_{0-336h} estimada de 12332 µg·h/mL em ratos e 24840 µg·h/mL em coelhos, aproximadamente, 2,7 e 5,5 vezes maior, respectivamente, que a AUC_{0-336h} clínica estimada em 1,75 mg/kg a cada três semanas (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Gravidez**).

Desenvolvimento Pré e Pós-natal

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, com doses de 3, 10 ou 30 mg/kg administradas uma vez a cada 2 semanas desde o DG 6 até o dia pós-natal (DPN) 20, os achados adversos em todas as doses consistiram em pesos corporais mais baixos dos filhotes F1 em ambos os sexos ao nascimento, durante a lactação e pós-desmame (DPN 28); pesos corporais inferiores durante o período pré-acasalamento inicial (Semana 1 e 2) nas fêmeas F1 (adversos apenas em 30 mg/kg/dose) e pesos corporais inferiores em machos F1 durante os períodos de pré-acasalamento, pareamento e pós-acasalamento e achados microscópicos renais (glomerulonefrite membranoproliferativa mínima, atrofia/hipoplasia tubular mínima a leve e/ou ectasia vascular mínima a leve ocasionalmente associada à hemorragia) nos filhotes F1. Achados adicionais e não adversos incluíam maturação sexual masculina atrasada em 10 e 30 mg/kg/dose. O atraso no crescimento e os achados adversos renais, na geração F1, impediram a determinação de um NOAEL para a toxicidade geral de F1. No entanto, não houve efeito sobre os índices comportamentais, a fertilidade ou os parâmetros reprodutivos em qualquer dose em qualquer sexo; portanto, o NOAEL para as avaliações comportamentais, de fertilidade e de função reprodutiva nos animais F1 foi considerado 30 mg/kg/dose (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Lactação**).

Toxicidade Juvenil

Foram observadas doenças malignas hematológicas em 3 dos 168 ratos examinados no estudo de toxicidade juvenil definitivo. A ocorrência desses tumores em animais jovens é incomum e tem relação incerta com o tratamento com luspatercepte. Na dose de 10 mg/kg, na qual os tumores foram observados, a exposição representa um múltiplo de exposição de aproximadamente 4 vezes a exposição estimada em uma dose clínica de 1,75 mg/kg a cada 3 semanas.

Não foram observadas outras lesões proliferativas ou pré-neoplásicas, atribuíveis a luspatercepte, em nenhuma das espécies em outros estudos de segurança não clínica realizados com luspatercepte, incluindo o estudo de 6 meses em macacos.

Um nível de efeito adverso não observado (NOAEL) não foi determinado neste estudo e a exposição na dose mais baixa é menor que a exposição clínica estimada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer excipientes.

Este medicamento é contra-indicado para mulheres grávidas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Eventos Tromboembólicos

Em pacientes adultos com beta-talassemia, foram reportados eventos tromboembólicos (ETE) em 8/223 (3,6%) pacientes tratados com REBLOZYL (luspatercepte) e em 1/109 (0,9%) pacientes tratados com placebo em um estudo clínico controlado. Os ETEs reportados incluíam trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidente vascular cerebral isquêmico. Todos os pacientes que apresentam ETE foram esplenectomizados e apresentavam pelo menos 1 outro fator de risco para o desenvolvimento de ETE, como histórico de trombocitose ou uso concomitante de terapia de reposição hormonal. A ocorrência de ETE não foi correlacionada com níveis de hemoglobina elevados. O potencial benefício do tratamento com REBLOZYL (luspatercepte) deverá ser avaliado em relação ao potencial risco de eventos tromboembólicos em pacientes com beta-talassemia que apresentam uma esplenectomia e outros fatores de risco para o desenvolvimento de ETE. De acordo com as diretrizes atuais, a tromboprolifaxia deverá ser considerada em pacientes que apresentam beta-talassemia em risco mais elevado. Não foi observado desequilíbrio no ETE em pacientes adultos que apresentam SMD em um estudo clínico controlado.

Massa hematopoiética extramedular (HEM)

Em pacientes adultos com beta-talassemia dependentes de transfusão foram observadas massas hematopoiéticas extramedular (HEM) em 10/315 (3,2%) tratados com REBLOZYL (luspatercepte) e em nenhum paciente no tratamento com placebo (estudos BELIEVE e ACE-536-LTFU-001). Sintomas da compressão da medula espinhal devido às massas HEM ocorreram em 6/315 (1,9%) pacientes tratados com luspatercepte.

Pacientes com beta-talassemia com massas HEM já possuíam fatores de risco conhecidos, como o histórico médico de HEM no período basal ou comorbidade de esplenectomia, esplenomegalia, hepatomegalia, baixa concentração de hemoglobina basal (< 8,5 g/dL). Sinais e sintomas podem variar dependendo da anatomia local. Monitore o paciente com beta-talassemia no início e durante o tratamento para os sinais e sintomas ou complicações resultantes de massas HEM e trate-os de acordo com os guias clínicos. Descontinue o tratamento com REBLOZYL (luspatercepte) no caso de complicações sérias devido às massas HEM. REBLOZYL (luspatercepte) não é recomendado para pacientes que requerem tratamentos para o controle de crescimento das massas HEM.

Pressão Arterial Aumentada

Em estudos clínicos controlados em pacientes adultos com SMD (MEDALIST) e beta-talassemia (BELIEVE), os pacientes tratados com REBLOZYL (luspatercepte) apresentaram um aumento médio na pressão arterial sistólica e diastólica de 5mm Hg do período basal, não observado no placebo.

Em pacientes adultos com beta-talassemia dependente de transfusão (BELIEVE), a hipertensão foi reportada como uma reação adversa em 8,1% dos pacientes tratados com REBLOZYL (luspatercepte) e em 2,8% dos pacientes que receberam placebo. Hipertensão grau 3 foi reportada em 4 (1,8%) dos pacientes tratados com luspatercepte.

Em pacientes adultos com SMD refratário ou intolerante a ESA (MEDALIST), a hipertensão foi relatada como uma reação adversa em 8,5% dos pacientes tratados com REBLOZYL (luspatercepte) e em 7,9% dos pacientes que receberam placebo em um estudo clínico controlado. Hipertensão de grau 3 ou 4 foi reportada em 5 (3,3%) dos pacientes tratados com REBLOZYL.

Em pacientes adultos com SMD (COMMANDS), a hipertensão foi relatada como uma reação adversa em 14% dos pacientes tratados com REBLOZYL e em 7,4% dos pacientes tratados com alfaeopetina em um estudo clínico controlado. Hipertensão de Grau 3 ou 4 foi relatada em 17 (9,6%) dos pacientes tratados com REBLOZYL.

Em pacientes adultos com beta-talassemia dependente de transfusão (BELIEVE) com pressão sanguínea normal em linha de base, 13 (6,2%) dos pacientes desenvolveram pressão sanguínea sistólica (PSS) \geq 130 mmHg e 33 (16,6%) dos pacientes desenvolveram pressão sanguínea diastólica (PSD) \geq 80 mmHg.

Em pacientes adultos com SMD refratário ou intolerante à ESA (MEDALIST) com pressão sanguínea normal em linha de base, 26 (29,9%) dos pacientes desenvolveram PSS \geq 130 mmHg e 23 (16,4%) dos pacientes desenvolveram PSD \geq 80 mmHg.

Em pacientes adultos com SMD (COMMANDS) com pressão sanguínea normal em linha de base, 23 (36,4%) pacientes desenvolveram pressão sanguínea sistólica \geq 140 mm Hg e 11 (6,3%) pacientes desenvolveram pressão sanguínea diastólica \geq 80 mm Hg.

A pressão arterial deve ser monitorada antes de cada administração e a hipertensão de início recente ou hipertensão preexistente deve ser tratada de acordo com as diretrizes atuais.

Risco embriofetal

Toxicidade embriofetal: Não há dados disponíveis em humanos para informar o risco associado à droga; no entanto, com base nos achados em animais, REBLOZYL (luspatercepte) pode causar

dano fetal quando administrado a uma mulher grávida. Nos estudos de reprodução animal, a administração de luspatercepte em ratas e coelhas prenhes resultou em efeitos que incluem aumento da perda pós-implantação, reduções nos números de fetos vivos e aumento na incidência de variações esqueléticas. As mulheres grávidas devem ser aconselhadas sobre o potencial risco para o feto e as mulheres férteis devem ser orientadas a utilizar métodos de contracepção eficazes durante o tratamento e por, pelo menos, 3 meses após a última dose.

Gravidez

Não há estudos de REBLOZYL (luspatercepte) em mulheres grávidas. O luspatercepte foi um tóxico seletivo para o desenvolvimento nos ratos e tóxico materno para o desenvolvimento fetal nos coelhos. Os efeitos em ambas as espécies incluíam reduções nos números de fetos vivos e pesos corporais fetais e aumentos nas reabsorções e perda pós-implantação. Também houve um aumento na incidência de variações esqueléticas em ratos e coelhos (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Dados de Segurança Pré-Clínica**).

As mulheres férteis deverão ser aconselhadas a evitar engravidar enquanto estiverem recebendo tratamento com luspatercepte. Deve ser considerada a realização de um teste de gravidez em mulheres férteis antes de iniciar o tratamento com REBLOZYL (luspatercepte). As mulheres férteis devem ser orientadas a utilizar métodos de contracepção eficazes durante o tratamento com luspatercepte e por pelo menos 3 meses após a última dose. Se este medicamento for usado durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver em tratamento, a paciente deverá ser informada do potencial risco ao feto.

Categoria de Risco na Gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

O luspatercepte foi detectado no leite de ratas lactantes. O uso seguro de luspatercepte durante a lactação não foi estabelecido (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Dados de Segurança Pré-Clínica**).

Não se sabe se luspatercepte é excretado no leite humano ou absorvido sistemicamente após a ingestão por um bebê lactente. Como muitas drogas são excretadas no leite humano e, devido aos efeitos desconhecidos de luspatercepte em bebês, levando em consideração a importância desta medicação para a mãe, é recomendado descontinuar a lactação durante o tratamento com REBLOZYL (luspatercepte) e por mais 3 meses após a dose final ou descontinuar o tratamento com REBLOZYL (luspatercepte).

Fertilidade

Não há dados sobre os efeitos de luspatercepte sobre a fertilidade humana.

Em um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce em ratos, houve reduções significativas nos números médios de corpos lúteos, implantações e embriões viáveis em fêmeas tratadas com luspatercepte. Não houve efeito sobre os parâmetros de acasalamento, fertilidade ou ninhada quando machos tratados com luspatercepte acasalaram com fêmeas não tratadas. Os efeitos sobre a fertilidade em ratas fêmeas foram reversíveis após um período de recuperação de 14 semanas. Com base nos achados em animais, a fertilidade feminina pode ser comprometida com luspatercepte (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Dados de Segurança Pré-Clínica**).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de luspatercepte sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas. Fadiga, síncope e tontura foram reportadas com o uso de luspatercepte. Portanto, recomenda-se cautela ao dirigir ou operar máquinas.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de agentes quelantes de ferro não teve efeito sobre a farmacocinética de REBLOZYL (luspatercepte).

6.1 Interações Medicamentosas/Exames Laboratoriais

Nenhuma interação conhecida.

6.2 Outras formas de interação

Nenhuma interação conhecida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

REBLOZYL (luspatercepte), pó liofilizado para solução injetável, deve ser armazenado sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Não congelar.

Prazo de Validade: 36 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, utilizar o produto imediatamente.

Propriedades organolépticas e físicas

REBLOZYL (luspatercepte) após reconstituição é uma solução incolor a levemente amarelada, transparente à parcialmente opalescente e livre de material particulado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

REBLOZYL (luspatercepte) deverá ser reconstituído e administrado por um profissional de saúde.

Posologia

Síndromes Mielodisplásicas e Beta-Talassemia

A dose inicial recomendada de REBLOZYL (luspatercepte) é 1,0 mg/kg uma vez a cada 3 semanas por injeção subcutânea (SC) na parte superior do braço, coxa e/ou abdômen.

Se uma administração planejada de REBLOZYL (luspatercepte) for adiada ou perdida, administre REBLOZYL (luspatercepte) o mais rápido possível e continue a administração conforme prescrito, com pelo menos 3 semanas entre as doses.

Os pacientes devem ter sua hemoglobina (Hb) avaliada e ter resultados disponíveis antes de cada administração. Se ocorreu uma transfusão de hemácias antes da administração, a Hb pré-transfusão deve ser considerada para fins de administração.

Se a Hb pré-dose for maior ou igual a 11,5 g/dL e o nível de Hb não for influenciado pela transfusão recente, adie a administração até que a Hb seja menor ou igual a 11,0 g/dL.

Aumentos da Dose Durante o Tratamento

Síndromes mielodisplásicas (COMMANDS e MEDALIST)

Se o paciente ainda necessitar de transfusão de hemácias após pelo menos 2 doses consecutivas na dose inicial de 1,0 mg/kg, aumente a dose de REBLOZYL (luspatercepte) para 1,33 mg/kg.

Se o paciente ainda necessitar de transfusão de hemácias após pelo menos 2 doses consecutivas na dose de 1,33 mg/kg, aumente a dose de REBLOZYL (luspatercepte) para 1,75 mg/kg.

Não aumente a dose com maior frequência do que a cada 6 semanas (2 doses) ou além da dose máxima de 1,75 mg/kg.

Tabela 8: Aumentos de dose para resposta insuficiente no início do tratamento

Não livre de transfusão RBC depois de pelo menos 2 doses consecutivas (6 semanas) sob a dose inicial de 1 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar a dose para 1,33 mg/kg a cada 3 semanas
Não livre de transfusão RBC depois de pelo menos 2 doses consecutivas (6 semanas) sob a dose de 1,33 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar a dose para 1,75 mg/kg a cada 3 semanas
Sem benefício clínico observado, por exemplo, sem redução na carga de transfusão RBC incluindo não-aumento a partir da hemoglobina de base depois de pelo menos 3 doses consecutivas (9 semanas) sob a dose de 1,75 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar o tratamento

Beta-Talassemia

Se o paciente não atingir uma redução da carga de transfusão de hemácias após pelo menos 2 doses consecutivas (6 semanas) na dose inicial de 1,0 mg/kg, aumente a dose de REBLOZYL (luspatercepte) para 1,25 mg/kg.

Não aumente a dose além da dose máxima de 1,25 mg/kg.

Tabela 9: Aumentos de dose para resposta insuficiente no início do tratamento

Sem redução na carga de transfusão RBC depois de pelo menos 2 doses consecutivas (6 semanas) sob a dose inicial de 1 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar a dose para 1,25 mg/kg a cada 3 semanas.
Sem redução na carga de transfusão de RBC depois de 3 doses consecutivas (9 semanas) sob a dose de 1,25 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar o tratamento.

Redução da dose e atraso de dose**Síndromes Mielodisplásicas e Beta-Talassemia**

Em caso de aumento de Hb > 2 g/dl no prazo de 3 semanas de tratamento com luspatercepte em ausência de transfusão, a dose de REBLOZYL (luspatercepte) deve ser reduzida um nível de dosagem.

Se a Hb é $\geq 11,5$ g/dl na ausência de transfusão durante pelo menos 3 semanas, a dose deve ser atrasada até que a Hb seja $\leq 11,0$ g/dl. Se existir também um aumento rápido concomitante na Hb (>2 g/dl no prazo de 3 semanas em ausência de transfusão), deve ser considerada uma redução da dose para um nível mais baixo (mínimo 0,8 mg/kg) após o atraso de dose.

A dose não deve ser reduzida abaixo de 0,8 mg/kg.

As reduções de dose durante o tratamento com REBLOZYL (luspatercepte) são indicadas abaixo.

Tabela 10: Reduções de dose para SMD

Dose atual	Redução de dose
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tabela 11: Reduções de dose para Beta-talassemia

Dose atual	Redução de dose
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Se os pacientes experimentarem reações adversas persistentes de grau 3 ou superiores relacionadas com o tratamento (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**), o tratamento deve ser adiado até que a toxicidade melhore ou retorne ao nível basal.

Após um atraso de dose, os pacientes devem ser reiniciados com a sua dose anterior ou com uma dose reduzida, de acordo com a orientação de redução de dose.

Recomendações para Continuação e Descontinuação

É recomendado que o paciente continue o tratamento enquanto o benefício clínico for observado. Se o paciente tiver apresentado uma resposta seguida de uma falta ou perda da resposta ao REBLOZYL (luspatercepte), uma busca por fatores causais deve ser iniciada (por exemplo, um evento de sangramento). Se as causas típicas de falta ou perda de resposta hematológica forem excluídas, siga as recomendações de administração para o tratamento de pacientes que apresentam resposta insuficiente à terapia com REBLOZYL (luspatercepte) (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Aumentos da Dose durante o Tratamento**).

Se outra causa não for encontrada, descontinue REBLOZYL (luspatercepte) se o paciente não apresentar benefício clínico (por exemplo, uma diminuição na carga de transfusão incluindo

ausência de crescimento a partir da hemoglobina em linha de base) após 9 semanas de tratamento (administração de 3 doses) na dose máxima, vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Aumentos da Dose durante o Tratamento**).

Pacientes com Beta-talassemia dependente de transfusão

REBLOZYL (luspatercepte) deve ser descontinuado em caso de massas hematopoiéticas extramedulares (HEM) causando complicações graves (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Populações especiais

População Pediátrica

A segurança e a eficácia de REBLOZYL (luspatercepte) em pacientes pediátricos ou adolescentes (menores de 18 anos de idade) não foram estabelecidas.

REBLOZYL (luspatercepte) não é indicado e não é recomendado para uso em pacientes pediátricos ou adolescentes.

Idosos

Não foram observados problemas de segurança ou farmacocinética em pacientes idosos tratados com REBLOZYL (luspatercepte). Não é recomendado o ajuste da dose inicial em pacientes idosos (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética em Idosos**).

Comprometimento renal

Não é recomendado o ajuste da dose inicial em pacientes que apresentam insuficiência renal leve a moderada (eGFR 30 até 89 mL/min).

Não pode ser feita recomendação específica de dose para pacientes que apresentam insuficiência renal grave (eGFR <30 mL/min) devido à falta de dados clínicos.

Pacientes que apresentam insuficiência renal severa foram excluídos dos estudos clínicos (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética na Insuficiência Renal**).

Comprometimento hepático

Não é necessário o ajuste da dose inicial em pacientes que apresentam bilirrubina total > limite superior da normalidade (LSN) e/ou alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) <3 x LSN (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). Não pode ser feita recomendação de dose específica para pacientes que apresentam ALT ou AST ≥ 3 x LSN ou lesão hepática CTCAE Grau ≥ 3 devido à falta de dados.

Pacientes que apresentam lesões hepáticas CTCAE (Critérios de Terminologia Comuns do Instituto Nacional do Câncer para Eventos Adversos) Grau ≥ 3 não foram incluídos nos estudos clínicos (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética na Insuficiência Hepática**).

Método de administração

REBLOZYL (luspatercepte) é administrado por injeção subcutânea (SC) na parte superior do braço, coxa e/ou abdômen. As doses calculadas que exigem volumes reconstituídos maiores (maiores que 1,2 mL) devem ser divididas em injeções de volume semelhante, separadas e administradas em locais diferentes.

Reconstituição do produto e administração

REBLOZYL (luspatercepte) deve ser reconstituído suavemente para formar uma solução incolor a levemente amarelada, transparente à parcialmente opalescente e livre de material particulado, antes da administração. Evite a agitação agressiva. Durante a reconstituição, misture por agitação e inversão suaves, conforme indicado nas instruções de reconstituição descritas a seguir.

Reconstitua REBLOZYL (luspatercepte) com água para injetáveis. Este medicamento não deve ser reconstituído com água bacteriostática ou qualquer outra solução.

Concentração	Quantidade de água para injetáveis estéril para reconstituição	Concentração pós-reconstituição
Frasco-ampola de 25 mg	0,68 mL*	50 mg/mL
Frasco-ampola de 75 mg	1,6 mL**	50 mg/mL

*Após a reconstituição com 0,68 mL de água para injetáveis, cada frasco de 25 mg, de dose única, permitirá a retirada de pelo menos 0,5 mL da solução de 50 mg/mL de luspatercepte.

**Após a reconstituição com 1,6 mL de água para injetáveis, cada frasco de 75 mg, de dose única, permitirá a retirada de pelo menos 1,5 mL da solução 50 mg/mL de luspatercepte.

Reconstitua o número apropriado de frascos de REBLOZYL (luspatercepte) para alcançar a dose desejada. Uma seringa com graduações apropriadas deve ser usada para a reconstituição para garantir uma dose precisa.

Instruções de Reconstituição

1. Adicione água para injetáveis no frasco e direcione o fluxo diretamente para o pó liofilizado. Deixe repousar por um minuto.
2. Descarte a agulha e a seringa utilizadas para a reconstituição. A agulha e a seringa utilizadas para reconstituição não deverão ser utilizadas para as injeções subcutâneas.
3. Agite suavemente o frasco em movimentos circulares por 30 segundos. Pare de girar e deixe o frasco na posição vertical por 30 segundos.
4. Verifique o frasco quanto à partículas não dissolvidas na solução. Se for observado pó não dissolvido, repita a etapa 3 até que o pó esteja completamente dissolvido.
5. Inverta o frasco e agite suavemente na posição invertida por 30 segundos. Traga o frasco de volta à posição vertical e deixe descansar por 30 segundos.
6. Repita a etapa nº 5 mais sete vezes para garantir a reconstituição completa do material nas laterais do frasco.
7. Inspeção visualmente a solução reconstituída antes da administração. REBLOZYL (luspatercepte) é uma solução incolor a levemente amarelada, transparente à parcialmente opalescente e livre de material particulado. Não utilize se for observado produto não dissolvido ou material particulado estranho.

Descartar qualquer porção não utilizada. Não junte as porções não utilizadas dos frascos. Não administre mais de 1 dose de um frasco.

Calcule o volume de administração total exato de 50 mg/mL de solução exigida para o paciente e retire lentamente o volume de administração da solução reconstituída de REBLOZYL (luspatercepte) do(s) frasco(s) de dose única em uma seringa. As doses calculadas que exigem volumes reconstituídos maiores (isto é, maiores que 1,2 mL) devem ser divididas em injeções de volume semelhante, separadas e administradas em locais diferentes. Se forem exigidas várias injeções, uma nova seringa e agulha devem ser utilizadas para cada injeção subcutânea.

Administre a injeção via subcutânea na parte superior braço, coxa e/ou abdômen.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As estimativas de frequência para reações adversas são definidas como: Muito comum ($\geq 1/10$); Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muito rara ($< 1/10.000$) e Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis – relatos espontâneos).

Síndromes Mielodisplásicas (COMMANDS)

No momento da análise interina planejada do estudo clínico COMMANDS (ACE-536-MDS-002), a duração média do tratamento no grupo de tratamento de REBLOZYL (luspatercepte) foi 1,5 a 2

vezes maior do que no braço da alfaepoetina (41,6 vs. 27,0 semanas, respectivamente) com uma proporção similar de pacientes nos braços de REBLOZYL e alfaepoetina completando 24 semanas de tratamento (71,3% vs. 67,0%, respectivamente). Entretanto, uma proporção maior de pacientes no grupo do REBLOZYL vs. a alfaepoetina completaram 48 semanas de tratamento: 45,5% vs. 32,4%, respectivamente. Pacientes foram tratados por pelo menos 24 semanas a menos que o paciente tivesse vivenciado toxicidade inaceitável, retirada de consentimento, ausência de benefício clínico ou progressão da doença. Os pacientes então descontinuaram o tratamento e entraram no período de acompanhamento pós-tratamento ou continuaram o tratamento aberto até que os critérios fossem atendidos.

As reações adversas mais frequentemente relatadas (maiores do que 10%) de REBLOZYL em SMD (COMMANDS) foram diarreia (14,6%), fadiga (14,6%), hipertensão (12,9%), edema periférico (12,9%), astenia (12,4%), náusea (11,8%), e dispneia (11,8%). As reações adversas mais comuns (> 2%) Grau 3 incluíram hipertensão e dispneia.

Descontinuação devido a uma reação adversa ocorreu em 17 (9,6%) dos pacientes tratados com REBLOZYL vs. 11 (6,3%) dos pacientes tratados com alfaepoetina. Interrupção de dose devido a uma reação adversa ocorreu em 48 (27,0%) dos pacientes tratados com REBLOZYL vs. 40 (22,7%) dos pacientes tratados com alfaepoetina. A redução de dose devido a uma reação adversa ocorreu em 5 (2,8%) dos pacientes tratados com REBLOZYL vs. 6 (3,4%) dos pacientes tratados com alfaepoetina.

Astenia, fadiga, náusea, diarreia, tontura, hipertensão, e dispneia ocorreram mais frequentemente durante as primeiras 3 semanas de tratamento.

Tabela 12: Reações Adversas Relatadas em ≥5% dos Pacientes com SMD (COMMANDS) tratados com REBLOZYL (Iuspatercepte)

Reação Adversa	Frequência	REBLOZYL (Iuspatercepte) (N=178)		Alfaepoetina (N=176)	
		Todos os Graus n (%)	Grau 3 n (%)	Todos os Graus n (%)	Grau 3 n (%)
Distúrbios gerais e condições no local de administração					
Fadiga	Muito comum	26 (15)	0 (0)	12 (7)	0 (0)
Edema periférico	Muito comum	23 (13)	0 (0)	12 (7)	0 (0)
Astenia	Muito comum	22 (12)	0 (0)	25 (14)	0 (0)

Distúrbios gastrintestinais					
Diarreia	Muito comum	26 (15)	0 (0)	20 (11)	0 (0)
Náusea	Muito comum	21 (12)	0 (0)	13 (8)	0 (0)
Distúrbios do sistema nervoso					
Tontura	Comum	16 (9)	0 (0)	15 (9)	0 (0)
Cefaleia	Comum	15 (8)	0 (0)	12 (7)	0 (0)
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo					
Dorsalgia	Comum	16 (9)	0 (0)	13 (7)	0 (0)
Artralgia	Comum	10 (6)	0 (0)	14 (8)	0 (0)
Mialgia	Comum	9 (5)	0 (0)	5 (3)	0 (0)
Distúrbios respiratórios, torácicos, e mediastinais					
Dispneia	Muito comum	21 (12)	7 (3.9)	13 (8)	2 (1)
Dispneia de esforço	Comum	9 (5)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Infecções e Infestações					
Infecção do trato urinário	Comum	13 (7)	0 (0)	7 (4)	0 (0)
Distúrbios Vasculares					
Hipertensão ^a	Muito comum	23 (13)	15 (8.4)	12 (7)	8 (5)
Trombocitopenia	Comum	11 (6,2)	0 (0)	3 (1,7)	0 (0)

a Termos preferidos para hipertensão: hipertensão essencial, hipertensão, crise hipertensiva.

Outra reação adversa relatadas em menos de 5% dos pacientes com SMD (COMMANDS) em REBLOZYL foi reação no local da administração (que inclui eritema, prurido, e *rash*).

Síndromes mielodisplásicas em pacientes refratários ou intolerantes a ESA (MEDALIST)

No momento da análise primária do estudo MEDALIST, a duração mediana do tratamento no grupo de tratamento com REBLOZYL (luspatercepte) era aproximadamente o dobro do grupo placebo (49,0 versus 24,0 semanas, respectivamente) e 46% dos pacientes permaneceram recebendo a terapia com luspatercepte. De acordo com o protocolo, após 24 semanas de terapia, os pacientes que não responderam deveriam ser descontinuados da terapia.

As reações adversas mais frequentemente reportadas (mais de 15%) de REBLOZYL (luspatercepte) em pacientes com SMD refratários ou intolerantes a ESA foram fadiga (27%), diarreia (22%), astenia (20%), náuseas (20%), tontura (20%), dorsalgia (19%) e cefaleia (16%).

As reações adversas que levaram à descontinuação do medicamento em estudo no grupo de tratamento com REBLOZYL (luspatercepte) para os pacientes com SMD foram fadiga (1%) e cefaleia (1%). No estudo MEDALIST, 6,5% dos pacientes tratados com REBLOZYL (luspatercepte) e 5,3% dos pacientes tratados com placebo descontinuaram o tratamento devido a um evento adverso.

Astenia, fadiga, tontura e cefaleia ocorreram mais frequentemente durante os 3 primeiros meses de tratamento.

Tabela 13: Reações adversas reportadas em $\geq 5\%$ dos pacientes com SMD refratários ou intolerantes a ESA (MEDALIST) tratados com REBLOZYL (luspatercepte):

Reação Adversa	Frequência	REBLOZYL (luspatercepte) (N=153)		Placebo (N=76)	
		Todos os Graus n (%)	Grau ^a 3 n (%)	Todos os Graus n (%)	Grau ^a 3 n (%)
Distúrbios gerais e condições no local de administração					
Fadiga	Muito Comum	41 (27)	7 (5)	10 (13)	2 (3)
Astenia	Muito Comum	31 (20)	4 (3)	9 (12)	0 (0)
Distúrbios gastrintestinais					
Diarreia	Muito Comum	34 (22)	0 (0)	7 (9)	0 (0)
Náuseas ^b	Muito Comum	31 (20)	1 (1)	6 (8)	0 (0)
Distúrbios do sistema nervoso					
Tontura	Muito Comum	30 (20)	0 (0)	4 (5)	0 (0)
Cefaleia	Muito Comum	24 (16)	1 (1)	5 (7)	0 (0)
Síncope/pré-síncope	Comum	10 (7)	7 (5)	1 (1)	1 (1)
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo					
Dorsalgia ^b	Muito Comum	29 (19)	3 (2)	5 (7)	0 (0)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais					

Dispneia ^b	Muito Comum	23 (15)	1 (1)	5 (7)	0 (0)
Infeções e infestações					
Bronquite ^b	Muito Comum	17 (11)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Infecção do trato urinário ^b	Muito Comum	17 (11)	2 (1)	4 (5)	3 (4)
Infecção de vias aéreas superiores	Muito Comum	15 (10)	1 (1)	3 (4)	0 (0)
Gripe	Comum	10 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Distúrbios vasculares					
Hipertensão ^c	Comum	13 (9)	5 (3)	7 (9)	3 (4)
Distúrbios do ouvido e labirinto					
Vertigem + vertigem posicional	Comum	9 (6)	0 (0)	1 (1)	1 (1)

^aTodos os dados incluídos são para eventos Grau 3. Não houve eventos Grau 4.

^bPelo menos 1 evento foi reportado como grave.

^cTermos preferidos para hipertensão: Hipertensão essencial, hipertensão e crise hipertensiva.

Outras reações adversas reportadas em menos de 5% dos pacientes com SMD refratários ou intolerantes a ESA recebendo REBLOZYL (luspatercepte) incluíam reações no local da injeção e hipersensibilidade.

Outras reações adversas relatadas incluíram dor nas costas, dispneia, bronquite, infecção no trato respiratório superior, infecção no trato urinário.

Beta-Talassemia (BELIEVE)

No momento da análise primária do estudo BELIEVE, a duração mediana do tratamento no grupo com REBLOZYL (luspatercepte) era semelhante entre REBLOZYL (luspatercepte) e placebo (63,3 semanas vs. 62,1 semanas, respectivamente). De acordo com o protocolo, os pacientes (nos braços luspatercepte e placebo) deveriam permanecer recebendo a terapia por pelo menos 48 semanas.

As reações adversas reportadas mais frequentemente (mais de 15%) de REBLOZYL (luspatercepte) na beta-talassemia foram cefaleia (26%), dor óssea (20%) e artralgia (19%).

No estudo BELIEVE, 5,4% dos pacientes tratados com REBLOZYL (luspatercepte) e 0,9% dos pacientes tratados com placebo descontinuaram o tratamento devido a um evento adverso.

As reações adversas que levaram à descontinuação do medicamento em estudo no grupo de tratamento com REBLOZYL (luspatercepte) para pacientes com beta-talassemia foram artralgia (1%), dorsalgia (1%), dor óssea (menos de 1%) e cefaleia (menos de 1%).

Dor óssea, astenia, fadiga, tontura e cefaleia ocorreram mais frequentemente durante os 3 primeiros meses de tratamento.

Tabela 14: Reações adversas reportadas em $\geq 5\%$ dos pacientes com Beta-Talassemia (BELIEVE) tratados com REBLOZYL (luspatercepte):

Reação Adversa	Frequência	REBLOZYL (luspatercepte) (N=223)		Placebo (N=109)	
		Todos os Graus ^a n (%)	Grau 3/4 n (%)	Todos os Graus n (%)	Grau 3/4 n (%)
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo					
Dor Óssea	Muito Comum	44 (20)	3 (1)	9 (8)	0 (0)
Artralgia	Muito Comum	43 (19)	0 (0)	13 (12)	0 (0)
Infecções e infestações					
Gripe	Comum	19 (9)	0 (0)	6 (6)	0 (0)
Distúrbios do sistema nervoso					
Cefaleia	Muito Comum	58 (26)	1 (<1)	26 (24)	1 (1)
Tontura	Muito Comum	25 (11)	0 (0)	5 (5)	0 (0)
Distúrbios gerais e condições no local de administração					
Fadiga	Muito Comum	30 (14)	0 (0)	14 (13)	0 (0)
Astenia	Muito Comum	22 (10)	0 (0)	11 (10)	0 (0)
Distúrbios gastrintestinais					
Diarreia	Muito Comum	27 (12)	1 (<1)	11 (10)	0 (0)
Náuseas	Muito Comum	20 (9)	0 (0)	6 (6)	0 (0)

Distúrbios vasculares					
Hipertensão ^c	Comum	18 (8)	4 (2)	3 (3)	0 (0)
Distúrbios metabólicos e nutricionais					
Hiperuricemia	Comum	16 (7)	6 (3) ^c	0 (0)	0 (0)

^a Nenhum dos eventos foi reportado como grave.

^b Termos preferidos para hipertensão: Hipertensão essencial, hipertensão, crise hipertensiva.

^c O único evento Grau 4 foi hiperuricemia (n=4 de 6).

Outras reações adversas reportadas em menos de 5% dos pacientes com beta-talassemia recebendo REBLOZYL incluíam vertigem/vertigem posicional, síncope/pré-síncope, reações no local da injeção, hipersensibilidade, massas hematopoiéticas extramedular (HEM) e compressão da medula espinhal.

Outras reações adversas reportadas em pacientes com beta-talassemia recebendo REBLOZYL (luspatercepte) incluíam dor óssea, artralgia e hiperuricemia.

Resumo do Perfil de Segurança

As reações adversas mais frequentemente reportadas (> 15% em qualquer indicação) nos estudos clínicos de luspatercepte foram fadiga, astenia, dorsalgia, dor óssea, artralgia, diarreia, náuseas, cefaleia, tontura, tosse e infecção de vias aéreas superiores.

As reações adversas Grau 3 mais comumente reportadas incluíam fadiga (4,6%), astenia (2,6%) e síncope (3,3%). Não foram reportadas reações adversas Grau 4 para pacientes com SMD. Para pacientes com beta-talassemia o único evento grau 4 reportado foi hiperuricemia.

As reações adversas graves mais comumente reportadas foram dorsalgia (2,0%), síncope (2%) e infecção do trato urinário (2%).

Dor óssea, astenia e fadiga ocorreram mais frequentemente durante os 3 primeiros meses de tratamento.

Descrição de reações adversas selecionadas e outras

Reações de hipersensibilidade (incluindo edema palpebral, hipersensibilidade ao luspatercepte, inchaço facial, edema periorbital, hipersensibilidade, edema de face, angioedema, inchaço labial e erupção) foram reportadas em 1,7% dos pacientes com SMD (COMMANDS) (alfaepoetina 1,1%), em 4,6% dos pacientes com SMD refratário ou intolerantes à ESA (MEDALIST) (placebo 2,6%) e 4,5% com beta-talassemia dependentes de transfusão (placebo 1,8%) tratados com REBLOZYL (luspatercepte). Nos estudos clínicos, todos os eventos seguiram o Critério Comum de Terminologia para Eventos Adversos (CTCAE) Grau 1-2 e não graves.

Reações no local da injeção (incluindo eritema, prurido, inchaço e *rash* no local da injeção) foram reportadas em 2,8% dos pacientes com SMD (COMMANDS) (alfaepoetina 0,6%), 3,9% dos pacientes com SMD refratário ou intolerante à ESA (MEDALIST) (placebo 0,0%), em 2,2% dos pacientes com beta-talassemia dependentes de transfusão (placebo 1,8%), tratados com REBLOZYL (luspatercepte). Nos estudos clínicos, todos os eventos foram CTCAE Grau 1 ou 2 e não graves e nenhum levou à descontinuação.

IMUNOGENICIDADE

Dos 331 pacientes com SMD (COMMANDS) ou SMD refratário ou intolerante à ESA (MEDALIST) que foram tratados com luspatercepte e avaliados quanto à presença de anticorpos antiluspatercepte, 21 pacientes (6,3%) apresentaram resultado positivo para anticorpos antiluspatercepte decorrentes do tratamento, incluindo 14 (4,2%) pacientes que apresentavam anticorpos neutralizantes.

Dos 284 pacientes com beta-talassemia que foram tratados com luspatercepte e avaliados quanto à presença de anticorpos antiluspatercepte, 4 pacientes (1,4%) apresentaram resultado positivo para anticorpos antiluspatercepte decorrentes do tratamento, incluindo 2 (0,7%) pacientes que apresentavam anticorpos neutralizantes.

A concentração sérica de luspatercepte tendeu a diminuir na presença de anticorpos neutralizantes. Não houve reações de hipersensibilidade sistêmica reportadas para pacientes que apresentavam anticorpos antiluspatercepte em estudos clínicos de luspatercepte e não houve associação entre o tipo de hipersensibilidade ou as reações no local da injeção e a presença de anticorpos antiluspatercepte.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSAGEM

A superdosagem pode causar níveis de hemoglobina acima do nível desejado. No evento de uma superdosagem, o tratamento deverá ser adiado até Hb \leq 11 g/dL.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

11. REFERÊNCIAS

- Fenaux, P. et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med* 2020;382:140-51. DOI: 10.1056/NEJMoa1908892

- Cappellini, M.D. et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *N Engl J Med* 2020;382:1219-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1910182
- Platzbecker, U., Della Porta, M. G., Santini, V., Zeidan, A. M., Komrokji, R. S., Shortt, J., Valcarcel, D., Jonasova, A., Dimicoli-Salazar, S., Tiong, I. S., Lin, C. C., Li, J., Zhang, J., Giuseppi, A. C., Kreitz, S., Pozharskaya, V., Keeperman, K. L., Rose, S., Shetty, J. K., ... Garcia-Manero, G. (2023). Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 402(10399), 373-385. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00874-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00874-7)

DIZERES LEGAIS

Reg. MS – 1.0180.0411

Responsável Técnico:

Tais Helena Daronco Conti

CRF-SP nº 35.315

Fabricado por:

Patheon Italia S.P.A

Monza, Itália

Embalado por (Embalagem secundária):

Enestia Belgium N.V.

Hamont-achel, Limburg, Bélgica

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

Rua Verbo Divino, 1711 - Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP

CNPJ 56.998.982/0001-07

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 28/08/2023.



REBLOZYL_VPS_v09_20032023

Histórico de alteração para a bula

REBLOZYL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/02/2022	0517048221	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/12/2020	4418873/20-1	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	06/12/2021	NA (Bula Inicial)	VP/VPS	25 mg e 75 mg
09/06/2022	4278769/22-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/06/2022	4278769/22-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/06/2022	Bula do Profissional da Saúde: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS Bula do Paciente: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	25 mg e 75 mg

30/06/2023	0673501/23-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2023	0673501/23-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2023	Bula do Profissional da Saúde 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VP/VPS	25 mg e 75 mg
05/09/2023	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/05/2023	0562302232	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	28/08/2023	Bula do Profissional da Saúde: 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS Bula do Paciente: 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	25mg e 75mg