ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Reblozyl 25 mg pó para solução injetável
Reblozyl 75 mg pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Reblozyl 25 mg pó para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 25 mg de luspaterecept. Após a reconstituição, cada ml de solução contém 50 mg de luspaterecept.

Reblozyl 75 mg pó para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 75 mg de luspaterecept. Após a reconstituição, cada ml de solução contém 50 mg de luspaterecept.

Luspaterecept é produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO) através de tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável (pó para uso injetável).

Pó liofilizado branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Reblozyl é indicado em adultos para o tratamento da anemia dependente de transfusão devido a síndromes mielodisplásicas (SMD) de risco muito baixo, baixo e intermédio (ver secção 5.1).

Reblozyl é indicado em adultos para o tratamento da anemia associada à beta-talassemia dependente de transfusão e não dependente de transfusão (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de doenças hematológicas.

Posologia

Antes de cada administração de Reblozyl, deve ser avaliado o nível de hemoglobina (Hb) dos doentes. No caso de ocorrer uma transfusão de glóbulos vermelhos (TGV) antes da administração, tem de ser considerado o nível de Hb pré-transfusão para fins de dosagem.

A dose inicial recomendada de Reblozyl é 1 mg/kg administrado uma vez a cada 3 semanas.

- *Síndromes mielodisplásicas*

O intervalo recomendado de concentração de Hb desejada é de 10 g/dl e 12 g/dl. O aumento da dose em caso de resposta insuficiente encontra-se abaixo.

Tabela 1: Aumento da dose em caso de resposta insuficiente

Dose de 1 mg/kg	Aumento da dose
Se após, pelo menos, 2 doses consecutivas de 1 mg/kg, um doente: <ul style="list-style-type: none"> • continua a necessitar de transfusões de glóbulos vermelhos, ou • não atingiu uma concentração de Hb ≥ 10 g/dl e o aumento de Hb for < 1 g/dl 	<ul style="list-style-type: none"> • A dose deve ser aumentada para 1,33 mg/kg
Dose de 1,33 mg/kg	Aumento da dose
Se após, pelo menos, 2 doses consecutivas de 1,33 mg/kg, um doente: <ul style="list-style-type: none"> • continua a necessitar de transfusões de glóbulos vermelhos ou, • não atingiu uma concentração de Hb ≥ 10 g/dl e o aumento de Hb for < 1 g/dl 	<ul style="list-style-type: none"> • A dose deve ser aumentada para 1,75 mg/kg

O aumento de dose não deve ocorrer mais frequentemente do que a cada 6 semanas (2 administrações) e não deve exceder a dose máxima de 1,75 mg/kg a cada 3 semanas. A dose não deve ser aumentada imediatamente após um atraso da dose.

Para doentes com um nível de Hb > 9 g/dl pré-dose que ainda não atingiram independência de transfusão, pode ser necessário um aumento da dose à discrição do médico; o risco de que a Hb pode subir acima do limiar alvo com transfusões concomitantes não pode ser excluído.

Caso um doente perca a resposta (i.e., independência de transfusão), a dose deve ser aumentada um nível de dose (ver Tabela 2).

- *β -talassemia dependente de transfusão*

Em doentes que não atinjam resposta, definida como uma redução de pelo menos um terço na carga de transfusões TGV após ≥ 2 doses consecutivas (6 semanas), na dose inicial de 1 mg/kg, a dose deve ser aumentada para 1,25 mg/kg. A dose não deve ser aumentada para além da dose máxima de 1,25 mg/kg a cada 3 semanas.

Caso um doente perca a resposta (caso a carga de transfusões TGV aumente novamente após uma resposta inicial) a dose deve ser aumentada um nível de dose (ver Tabela 3).

- *β -talassemia não dependente de transfusão*

Em doentes que não atinjam nem mantenham uma resposta, definida como um aumento da Hb pré-dose ≥ 1 g/dl, em relação aos valores iniciais, após ≥ 2 doses consecutivas (6 semanas) com o mesmo nível de dose (na ausência de transfusões, i.e., pelo menos 3 semanas após a última transfusão), a dose deve ser aumentada um nível de dose (ver Tabela 3). A dose não deve exceder a dose máxima de 1,25 mg/kg a cada 3 semanas.

Aumento para o nível de dose seguinte

O aumento para o nível de dose seguinte com base na dose atual está indicado abaixo.

Tabela 2: Aumento para o nível de dose seguinte para as SMD

Dose atual	Aumento da dose
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

Tabela 3: Aumento para o nível de dose seguinte para a β -talassemia

Dose atual	Aumento da dose
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

* Aplicável apenas na β -talassemia não dependente de transfusão.

Redução da dose e atraso de dose

Em caso de um aumento de Hb > 2 g/dl no prazo de 3 semanas, na ausência de transfusão, em comparação com o valor de Hb com a dose anterior, a dose de Reblozyl deve ser reduzida um nível de dose.

Se a Hb for ≥ 12 g/dl na ausência de transfusão durante, pelo menos, 3 semanas, a dose deve ser atrasada até que a Hb seja ≤ 11 g/dl. Se existir também um aumento rápido concomitante na Hb em relação ao valor de Hb com a dose anterior (> 2 g/dl no prazo de 3 semanas na ausência de transfusão), deve ser considerada uma redução da dose para um nível mais baixo após o atraso de dose.

A dose não deve ser reduzida abaixo de 0,8 mg/kg (para as SMD ou β -talassemia dependente de transfusão) e abaixo de 0,6 mg/kg (para a β -talassemia não dependente de transfusão).

As doses reduzidas durante o tratamento com luspatercept são indicadas abaixo.

Tabela 4: Doses reduzidas para SMD

Dose atual	Dose reduzida
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tabela 5: Doses reduzidas para β -talassemia

Dose atual	Dose reduzida
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

* Aplicável apenas na β -talassemia não dependente de transfusão.

Modificação da dose devido a reações adversas

As instruções sobre interrupção ou redução da dose no caso de reações adversas relacionadas com o tratamento com luspatercept estão delineadas na Tabela 6.

Tabela 6: Instruções para modificação da dose

Reações adversas relacionadas com o tratamento*	Instruções sobre a dose
Reações adversas de grau 2 (ver secção 4.8), incluindo hipertensão de grau 2 (ver secções 4.4 e 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o tratamento • Reiniciar com a dose anterior quando a reação adversa tiver melhorado ou voltado aos valores iniciais
Hipertensão de grau ≥ 3 (ver secções 4.4 e 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o tratamento • Reiniciar com uma dose reduzida assim que a tensão arterial estiver controlada, conforme as orientações sobre redução da dose

Reações adversas relacionadas com o tratamento*	Instruções sobre a dose
Outras reações adversas persistentes de grau ≥ 3 (ver secção 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o tratamento • Reiniciar com a dose anterior ou com uma dose reduzida quando a reação adversa tiver melhorado ou voltado aos valores iniciais, conforme as orientações sobre redução da dose
Massas de hemopoiese extramedular (EMH) que causem complicações graves (ver secções 4.4 e 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar o tratamento

* Grau 1: ligeira; Grau 2: moderada; Grau 3: grave; e Grau 4: risco de morte.

Doses esquecidas

No caso de omissão ou atraso na administração do tratamento programado, deve ser administrado Reblozyl ao doente assim que possível e a posologia continuar como prescrita com pelo menos 3 semanas entre doses.

Doentes que apresentam uma perda de resposta

Se os doentes apresentarem uma perda de resposta com Reblozyl, devem ser analisados os fatores causais (por exemplo, um acontecimento hemorrágico). Se as causas típicas para uma perda da resposta hematológica estiverem excluídas, deve ser considerado o aumento de dose como descrito acima para a respetiva indicação a ser tratada (ver Tabela 2 e Tabela 3).

Descontinuação

Reblozyl deve ser interrompido se os doentes não apresentarem uma redução na carga de transfusões (para os doentes com β -talassemia dependente de transfusão) ou um aumento da Hb em relação ao valores iniciais na ausência de transfusões (para os doentes com β -talassemia não dependente de transfusão) ou uma diminuição na carga de transfusões, incluindo nenhum aumento em relação à Hb basal (para os doentes com SMD) após 9 semanas de tratamento (3 doses) com o nível de dose máximo, se não forem encontradas explicações alternativas para falha de resposta (por ex., hemorragia, cirurgia, outras doenças concomitantes) ou se ocorrer toxicidade inaceitável em qualquer altura.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose inicial para Reblozyl (ver secção 5.2). Os dados disponíveis em doentes com β -talassemia com ≥ 60 anos de idade são limitados.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose inicial para doentes com bilirrubina total (BIL) > limite superior do intervalo normal (LSN) e/ou alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) < 3 x LSN (ver secção 5.2).

Não podem ser feitas recomendações de dose específica para doentes com ALT ou AST ≥ 3 x LSN ou lesão hepática CTCAE de Grau ≥ 3 devido à falta de dados (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] individual de 30 a 89 ml/min).

Não podem ser feitas recomendações de dose específicas para doentes com compromisso renal grave (TFGe individual < 30 ml/min) devido à falta de dados clínicos (ver secção 5.2). Observou-se que os doentes com compromisso renal basal apresentam uma exposição mais elevada (ver secção 5.2). Consequentemente, estes doentes devem ser cuidadosamente

monitorizados quanto a reações adversas e os ajustes posológicos deverão ser geridos em conformidade (ver Tabela 6).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Reblozyl na população pediátrica para a indicação de síndromes mielodisplásicas ou em doentes pediátricos com menos de 6 anos de idade para a β -talassemia. A segurança e eficácia de Reblozyl em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 6 anos e menos de 18 anos não foram ainda estabelecidas na β -talassemia. Para dados não clínicos, ver secção 5.3.

Modo de administração

Para uso por via subcutânea.

Após a reconstituição, a solução de Reblozyl deve ser injetada por via subcutânea na parte superior do braço, coxa ou no abdómen. O volume de posologia total exato da solução reconstituída necessária para o doente deve ser calculado e retirado lentamente a partir do(s) frasco(s) para injetáveis de dose única para uma seringa.

O volume máximo recomendado do medicamento por local de injeção é 1,2 ml. Se for necessário mais que 1,2 ml, o volume total deve ser dividido em injeções separadas de volume semelhante e administrado em locais separados, utilizando a mesma localização anatómica, mas em lados opostos do corpo.

Se forem necessárias várias injeções, tem de ser utilizada uma nova seringa e agulha para cada injeção subcutânea. Não deve ser administrada mais de uma dose a partir de um frasco para injetáveis.

Se a solução de Reblozyl for refrigerada após a reconstituição, esta deve ser retirada do frigorífico 15-30 minutos antes da injeção para permitir que atinja a temperatura ambiente. Isto tornará a injeção mais confortável.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez (ver secção 4.6).
- Doentes que requerem tratamento para controlar o crescimento de massas EMH (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Acontecimentos tromboembólicos

Em doentes com β -talassemia, os acontecimentos tromboembólicos (ATE) foram reportados em 3,6% (8/223) dos doentes tratados com luspatercept na fase em dupla ocultação do estudo de referência, em doentes dependentes de transfusão e em 0,7% (1/134) dos doentes durante a fase sem ocultação do estudo de referência em doentes não dependentes de transfusão. Os ATE reportados incluíam trombose venosa profunda (TVP), trombose da veia porta, embolia pulmonar, AVC isquémico e tromboflebite superficial (ver secção 4.8). Todos os doentes com ATE foram esplenectomizados e tiveram pelo menos um outro fator de risco para

desenvolvimento de ATE (por exemplo, história de trombocitose ou utilização concomitante de terapêutica de substituição hormonal). A ocorrência de ATE não esteve correlacionada com níveis elevados de Hb. O potencial benefício do tratamento com luspatercept deve ser ponderado contra o risco potencial de ATE em doentes com β -talassemia com uma esplenectomia e outros fatores de risco para desenvolver ATE. Deve ser considerada trombotoprofilaxia de acordo com as orientações clínicas atuais em doentes com β -talassemia em risco mais elevado.

Em doentes com SMD, foram notificados ATE em 3,9% (13/335) dos doentes tratados com luspatercept. Os ATE notificados incluíram isquemia cerebral e acidente vascular cerebral em 1,2% (4/335) dos doentes. Todos os ATE ocorreram em doentes com fatores de risco significativos (fibrilhação auricular, AVC ou insuficiência cardíaca ou doença vascular periférica) e não estavam correlacionados com níveis elevados de Hb, plaquetas ou hipertensão.

Massas de hemopoiese extramedular

Em doentes com β -talassemia dependente de transfusão, observaram-se massas de hemopoiese extramedular (EMH) em 3,2% (10/315) dos doentes tratados com luspatercept no estudo de referência e no estudo de seguimento a longo prazo. Ocorreram sintomas de compressão da medula espinal devido a massas EMH em 1,9% (6/315) dos doentes tratados com luspatercept (ver secção 4.8).

Em doentes com β -talassemia não dependente de transfusão, observaram-se massas EMH em 6,3% (6/96) dos doentes tratados com luspatercept no estudo de referência. Ocorreu compressão da medula espinal devido a massas EMH em 1% (1/96) dos doentes tratados com luspatercept. Durante a porção do estudo sem ocultação, observaram-se massas EMH em 2 doentes adicionais num total de 8/134 (6%) doentes (ver secção 4.8).

Os doentes com massas EMH poderão desenvolver um agravamento destas massas, assim como complicações durante o tratamento. Os sinais e sintomas podem variar em função da localização anatómica. Os doentes devem ser monitorizados no início e durante o tratamento, quanto a sintomas e sinais ou complicações resultantes das massas EMH, e devem ser tratados de acordo com as orientações clínicas. O tratamento com luspatercept tem de ser descontinuado em caso de complicações graves devido a massas EMH.

Aumento da tensão arterial

Em estudos de referência de SMD e β -talassemia, os doentes tratados com luspatercept apresentaram uma média de aumento na tensão arterial sistólica e diastólica de até 5 mmHg em relação ao nível basal (ver secção 4.8).

Observou-se um aumento na incidência de hipertensão nos primeiros 12 meses de tratamento nos doentes com β -talassemia não dependente de transfusão tratados com luspatercept (ver secção 4.8).

O tratamento só pode ser iniciado se a tensão arterial estiver adequadamente controlada. A tensão arterial deve ser monitorizada antes de cada administração de luspatercept. A dose de luspatercept poderá requerer um ajuste ou poderá ser atrasada e os doentes devem ser tratados para a sua hipertensão de acordo com as normas orientadoras clínicas atuais (ver Tabela 6 na secção 4.2). Deve reavaliar-se o potencial benefício do tratamento com Reblozyl em caso de hipertensão persistente ou exacerbações da hipertensão pré-existente.

Fratura traumática

Em doentes com β -talassemia dependente de transfusão, foram observadas fraturas traumáticas em 0,4% (1/223) dos doentes tratados com luspatercept.

Em doentes com β -talassemia não dependente de transfusão, foram observadas fraturas traumáticas em 8,3% (8/96) dos doentes tratados com luspatercept. Os doentes devem ser informados do risco de fratura traumática.

Excipientes

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Teor de polissorbato 80

Este medicamento contém 0,1 mg de polissorbato 80 em cada 25 mg/frasco para injetáveis ou 0,3 mg de polissorbato 80 em cada 75 mg/frasco para injetáveis que é equivalente a 0,2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. A utilização concomitante de agentes quelantes do ferro não teve efeito na farmacocinética de luspatercept.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em mulheres

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Reblozyl e até pelo menos 3 meses após a última dose. Antes de iniciar o tratamento com Reblozyl, tem de ser realizado um teste de gravidez em mulheres com potencial para engravidar e o cartão do doente tem de ser fornecido.

Gravidez

O tratamento com Reblozyl não deve ser iniciado em mulheres grávidas (ver secção 4.3). Não existem dados sobre a utilização de Reblozyl em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Reblozyl é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). Se uma doente engravidar, Reblozyl deve ser descontinuado.

Amamentação

Desconhece-se se luspatercept ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Luspatercept foi detetado no leite de ratos fêmea lactantes (ver secção 5.3). Devido aos efeitos adversos desconhecidos de luspatercept em recém-nascidos/lactentes, tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação durante a terapêutica com Reblozyl e durante 3 meses após a última dose ou a descontinuação da terapêutica com Reblozyl, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Desconhece-se o efeito de luspatercept na fertilidade em seres humanos. Com base nos resultados em animais, luspatercept pode comprometer a fertilidade feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Reblozyl sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. A capacidade de reação quando se realiza estas tarefas pode estar comprometida devido aos riscos de fadiga, vertigens, tonturas ou síncope (ver secção 4.8). Por conseguinte, os doentes devem ser aconselhados a ter cuidado até que saibam de qualquer impacto na sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

- *Síndromes mielodisplásicas*

As reações adversas ao medicamento mais frequentemente notificadas em doentes tratados com Reblozyl (pelo menos 15% dos doentes) foram fadiga, diarreia, náuseas, astenia, tonturas, edema periférico e dor nas costas. As reações adversas ao medicamento de Grau ≥ 3 mais frequentemente notificadas (pelo menos 2% dos doentes) incluíram acontecimentos de hipertensão (12,5%), síncope (3,6%), dispneia (2,7%), fadiga (2,4%) e trombocitopenia (2,4%). As reações adversas graves ao medicamento mais frequentemente notificadas (pelo menos 1% dos doentes) foram infecção do trato urinário (1,8%), dispneia (1,5%) e dor nas costas (1,2%).

Astenia, fadiga, náuseas, diarreia, hipertensão, dispneia, tonturas e cefaleia ocorreram com mais frequência durante os primeiros 3 meses de tratamento.

A descontinuação do tratamento devido a um acontecimento adverso ocorreu em 10,1% dos doentes tratados com luspatercept. A razão mais frequente para descontinuação no braço de tratamento com luspatercept foi progressão da SMD subjacente.

Ocorreram atrasos na dose devido a uma pré-dose de Hb ≥ 12 g/dl em 24,3% dos doentes tratados com luspatercept.

- *β -talassemia dependente de transfusão*

As reações adversas ao medicamento mais frequentemente notificadas em doentes tratados com Reblozyl (pelo menos 15% dos doentes) foram cefaleia, dor nos ossos e artralgia. A reação adversa ao medicamento de Grau ≥ 3 mais frequentemente reportada foi hiperuricemia. As reações adversas mais graves notificadas incluíram acontecimentos tromboembólicos de trombose venosa profunda, AVC isquémico trombose da veia porta e embolia pulmonar (ver secção 4.4).

Dor nos ossos, astenia, fadiga, tonturas e cefaleia ocorreram com mais frequência durante os primeiros 3 meses de tratamento.

A descontinuação do tratamento devido a uma reação adversa ocorreu em 2,6% dos doentes tratados com luspatercept. As reações adversas que conduziram a descontinuação do tratamento no braço de tratamento com luspatercept foram artralgia, dor nas costas, dor nos ossos e cefaleia.

- *β -talassemia não dependente de transfusão*

As reações adversas ao medicamento mais frequentemente notificadas em doentes tratados com Reblozyl (pelo menos 15% dos doentes) foram dor nos ossos, cefaleia, artralgia, dor nas costas, pré-hipertensão e hipertensão. A reação adversa medicamentosa de Grau ≥ 3 mais frequentemente notificada e de maior gravidade (pelo menos 2% dos doentes) foi fratura traumática. Ocorreu compressão da medula espinhal devido a massas EMH em 1% dos doentes.

A dor nos ossos, dor nas costas, infecção do trato respiratório superior, artralgia, cefaleia e pré-hipertensão, ocorreram com maior frequência durante os primeiros 3 meses de tratamento.

A maioria das reações adversas foram não graves e não exigiram a descontinuação do tratamento. A descontinuação do tratamento devido a uma reação adversa ocorreu em 3,1% dos doentes tratados com luspatercept. As reações adversas que conduziram a descontinuação do tratamento foram compressão da medula espinhal, hemopoiese extramedular e artralgia.

Lista tabelar de reações adversas

A maior frequência de cada reação adversa observada e notificada nos estudos de referência de SMD, β -talassemia e no estudo de seguimento a longo prazo é apresentada na Tabela 7 abaixo. As reações adversas estão listadas abaixo por classe de sistemas de órgãos e por termo preferido. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 7: Reações adversas ao medicamento (RAM) em doentes tratados com Reblozyl para SMD e/ou β -talassemia nos quatro estudos de referência

Classes de sistemas de órgãos	Termo preferido	Frequência (todos os graus) para SMD	Frequência (todos os graus) para β -talassemia
Infeções e infestações	bronquite	Frequentes	Frequentes ^a
	infecção do trato urinário	Muito frequentes	Frequentes ^a
	infecção do trato respiratório	Frequentes	
	infecção do trato respiratório superior	Frequentes	Muito frequentes ^a
	gripe	Frequentes	Muito frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	hemopoiese extramedular ^{VI}	Desconhecida ^{VII}	Frequentes
	trombocitopenia	Frequentes	
Doenças do sistema imunitário	hipersensibilidade* ^{I, VI}	Frequentes	Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	hiperuricemia	Frequentes	Frequentes
	desidratação	Frequentes	
	diminuição do apetite	Frequentes	
	Desequilíbrio eletrolítico ^{IX}	Muito frequentes	
Perturbações do foro psiquiátrico	insónias	Frequentes	Muito frequentes ^b
	ansiedade	Frequentes	Frequentes
	irritabilidade		Frequentes
	estado confusional	Frequentes	
Doenças do sistema nervoso	tonturas	Muito frequentes	Muito frequentes
	cefaleia	Muito frequentes	Muito frequentes
	enxaqueca		Frequentes ^b
	compressão da medula espinal ^{VI}		Frequentes
	síncope/pré-síncope	Frequentes	Frequentes ^a
Afeções do ouvido e do labirinto	vertigem/vertigens posicionais	Frequentes	Frequentes ^a
Cardiopatias	fibrilhação auricular	Frequentes	
	insuficiência cardíaca	Frequentes	

Classes de sistemas de órgãos	Termo preferido	Frequência (todos os graus) para SMD	Frequência (todos os graus) para β-talassemia
Vasculopatias	pré-hipertensão		Muito frequentes ^b
	hipertensão ^{II, VI}	Muito frequentes	Muito frequentes
	taquicardia	Frequentes	
	acontecimentos tromboembólicos ^{IV, VI}	Frequentes	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	tosse	Muito frequentes	
	epistaxe	Frequentes	Frequentes ^b
	dispneia ^{VIII}	Muito frequentes	Frequentes
Doenças gastrointestinais	dor abdominal	Frequentes	Muito frequentes ^b
	desconforto abdominal	Frequentes	
	diarreia	Muito frequentes	Muito frequentes ^a
	náuseas	Muito frequentes	Muito frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	hiperidrose	Frequentes	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	dor nas costas	Muito frequentes	Muito frequentes
	artralgia ^{VI}	Frequentes	Muito frequentes
	dor nos ossos ^{VI}	Frequentes	Muito frequentes
	mialgia	Frequentes	
	fraqueza muscular	Frequentes	
Doenças renais e urinárias	proteinúria		Frequentes ^b
	albuminúria		Frequentes ^b
	lesão renal ^X	Frequentes	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	dor torácica não cardíaca	Frequentes	
	doença tipo gripe	Frequentes	
	fadiga	Muito frequentes	Muito frequentes ^a
	astenia	Muito frequentes	Muito frequentes
	reações no local da injeção ^{III, VI}	Frequentes	Frequentes
	edema periférico	Muito frequentes	

Classes de sistemas de órgãos	Termo preferido	Frequência (todos os graus) para SMD	Frequência (todos os graus) para β-talassemia
Exames complementares de diagnóstico	aumento da alanina aminotransferase	Frequentes	Frequentes ^V
	aumento da aspartato aminotransferase	Frequentes	Muito frequentes ^V
	aumento da bilirrubina no sangue	Frequentes	Muito frequentes ^V
	aumento da gama-glutamyltransferase	Frequentes	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	fratura traumática ^{VI}		Frequentes ^b

Os quatro estudos de referência são o ACE-536-MDS-001 (SMD refratária ou intolerante a AEE), ACE-536-MDS-002 (SMD), ACE-536-B-THAL-001 (β-talassemia dependente de transfusão) e ACE-536-B-THAL-002 (β-talassemia não dependente de transfusão).

^I A hipersensibilidade inclui edema da pálpebra, hipersensibilidade ao medicamento, inchaço no rosto, edema periorbital, edema facial, angioedema, edema labial, erupção medicamentosa.

^{II} A hipertensão inclui hipertensão essencial, hipertensão e crise hipertensiva.

^{III} As reações no local da injeção incluem eritema no local da injeção, prurido no local de injeção, inchaço no local de injeção e erupção no local de injeção.

^{IV} Os ATE incluem trombose venosa profunda (TVP), trombose da veia porta, embolia pulmonar.

^V A frequência baseia-se em valores laboratoriais de qualquer grau.

^{VI} Ver secção 4.8 Descrição de reações adversas selecionadas.

^{VII} Notificada apenas após a comercialização.

^{VIII} Dispneia inclui dispneia de esforço ACE-536-MDS-002.

^{IX} Desequilíbrio eletrolítico inclui alterações no metabolismo ósseo, do cálcio, magnésio e fosfato e afeções eletrolíticas e do equilíbrio de fluidos.

^X RAM inclui termos semelhantes/agrupados

^a RAM observadas no estudo ACE-536-B-THAL-001 na β-talassemia dependente de transfusão.

^b RAM observadas no estudo ACE-536-B-THAL-002 na β-talassemia não dependente de transfusão.

Descrição de reações adversas selecionadas

Dor nos ossos

Foi notificada dor óssea em 2,4% de doentes com SMD tratados com luspatercept, sendo que todos os acontecimentos foram de Grau 1-2.

A dor óssea foi notificada em 19,7% dos doentes com β-talassemia dependente de transfusão tratados com luspatercept (placebo 8,3%), sendo que a maior parte dos acontecimentos (41/44) foram de Grau 1-2 e 3 acontecimentos foram de Grau 3. Um dos 44 acontecimentos foi grave e 1 acontecimento levou à descontinuação do tratamento. A dor óssea foi mais frequente nos primeiros 3 meses (16,6%) em comparação com os meses 4-6 (3,7%).

Foi reportada dor nos ossos em 36,5% dos doentes com β-talassemia não dependente de transfusão tratados com luspatercept (placebo 6,1%), sendo que a maior parte dos acontecimentos (32/35) foram de Grau 1-2 e 3 acontecimentos foram de Grau 3. Nenhum doente descontinuou devido a dor nos ossos.

Artralgia

Foi notificada artralgia em 7,2% dos doentes com SMD tratados com luspatercept, sendo que 0,6% foram ≥ Grau 3.

Foi notificada artralgia em 19,3% dos doentes com β-talassemia dependente de transfusão tratados com luspatercept (placebo 11,9%) e levou à descontinuação do tratamento em 2 doentes (0,9%).

Foi reportada artralgia em 29,2% dos doentes com β -talassemia não dependente de transfusão tratados com luspatercept (placebo 14,3%), sendo que a maior parte dos acontecimentos (26/28) foram de Grau 1-2 e 2 acontecimentos foram de Grau 3. A artralgia levou à descontinuação do tratamento em 1 doente (1%).

Hipertensão

Os doentes com SMD e β -talassemia tratados com luspatercept apresentaram uma média de aumento na tensão arterial sistólica e diastólica de até 5 mmHg em relação ao nível basal não observada em doentes a receber placebo.

Foram reportados acontecimentos de hipertensão em 12,5% dos doentes com SMD tratados com luspatercept (placebo 9,2%). Foram notificados acontecimentos de hipertensão de Grau 3 em 25/335 doentes (7,5%) tratados com luspatercept (placebo 3,9%).

Foi notificada hipertensão em 19,8% dos doentes com β -talassemia não dependente de transfusão tratados com luspatercept (placebo 2%). A maior parte dos acontecimentos (16/19) foram de Grau 1-2 com 3 acontecimentos de Grau 3 (3,1%) em doentes tratados com luspatercept (placebo 0%). Observou-se um aumento da incidência de hipertensão com o tempo nos primeiros 8-12 meses, em doentes com β -talassemia não dependente de transfusão tratados com luspatercept. Ver secção 4.4.

Foi notificada hipertensão em 8,1% dos doentes com β -talassemia dependente de transfusão tratados com luspatercept (placebo 2,8%). Ver secção 4.4. Foram reportados acontecimentos de Grau 3 em 4 doentes (1,8%) tratados com luspatercept (placebo 0%).

Hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade incluíram edema da pálpebra, hipersensibilidade ao medicamento, inchaço do rosto, edema periorbital, edema facial, angioedema, edema labial, erupção medicamentosa.

Foram notificadas reações do tipo hipersensibilidade em 4,6% dos doentes (placebo 2,6%), sendo que todos os acontecimentos foram de Grau 1-2 em doentes tratados com luspatercept.

O edema da face ocorreu em 3,1% dos doentes com β -talassemia não dependente de transfusão (placebo 0%).

Foram notificadas reações do tipo hipersensibilidade em 4,5% dos doentes com β -talassemia dependente de transfusão tratados com luspatercept (placebo 1,8%), sendo que todos os acontecimentos foram de Grau 1-2. A hipersensibilidade levou à descontinuação do tratamento em 1 doente (0,4%).

Reações no local da injeção

Reações no local da injeção incluíram eritema no local de injeção, prurido no local de injeção, inchaço no local de injeção e erupção no local de injeção.

Foram reportadas reações no local de injeção em 3,6% dos doentes com SMD.

Foram notificadas reações no local de injeção em 2,2% de doentes com β -talassemia dependente de transfusão (placebo 1,8%), sendo que todos os acontecimentos foram de Grau 1 e nenhum levou à descontinuação.

Foram notificadas reações no local de injeção em 5,2% dos doentes com β -talassemia não dependente de transfusão (placebo 0%), sendo que todos os acontecimentos foram de Grau 1 e nenhum levou à descontinuação.

Acontecimentos tromboembólicos

Os ATE incluíram trombose venosa profunda, trombose da veia porta, AVC isquémico e embolia pulmonar.

Foram notificados ATE em 3,9% dos doentes com SMD (placebo 3,9%). Os ATE incluíram isquemia cerebral e acidente vascular cerebral em 1,2% dos doentes. Todos os ATE ocorreram em doentes com fatores de risco significativos (fibrilhação auricular, AVC ou insuficiência cardíaca e doença vascular periférica) e não estavam correlacionados com níveis elevados de Hb, plaquetas ou hipertensão. Ver secção 4.4.

Ocorreram ATE em 3,6% de doentes com β -talassemia dependente de transfusão a receber luspatercept (placebo 0,9%).

Ocorreram ATE (tromboflebite superficial) em 0,7% dos doentes na fase sem ocultação dos estudos de referência na β -talassemia não dependente de transfusão.

Todos os ATE foram notificados em doentes que tinham sido submetidos a esplenectomia e tinham, pelo menos, um outro fator de risco. Ver secção 4.4.

Massas de hemopoiese extramedular

Ocorreram massas EMH em 10/315 (3,2%) doentes com β -talassemia dependente de transfusão a receber luspatercept (placebo 0%). Cinco acontecimentos foram de Grau 1-2, 4 acontecimentos foram de Grau 3 e 1 acontecimento foi de Grau 4. Três doentes descontinuaram devido a massas EMH. Ver secção 4.4.

Ocorreram massas EMH em 6/96 (6,3%) doentes com β -talassemia não dependente de transfusão a receber luspatercept (placebo 2%). A maior parte (5/6) foi de Grau 2 e 1 foi de Grau 1. Um doente descontinuou devido a massas EMH. Durante a porção do estudo sem ocultação, foram observadas massas EMH em 2 doentes adicionais num total de 8/134 (6%) doentes. A maior parte (7/8) foi de Grau 1-2 e foi manejável de acordo com a prática clínica habitual. Em 6/8 doentes, o luspatercept foi continuado após o início do acontecimento. Ver secção 4.4.

As massas EMH também poderão ocorrer após o tratamento prolongado com luspatercept (i.e., após 96 semanas).

Compressão da medula espinal

Ocorreu compressão da medula espinal ou sintomas devido a massas EMH em 6/315 (1,9%) doentes com β -talassemia dependente de transfusão, a receber luspatercept (placebo 0%). Quatro doentes descontinuaram o tratamento devido a sintomas de compressão da medula espinal de Grau ≥ 3 .

Ocorreu compressão da medula espinal devido a massas EMH em 1/96 (1%) doente com β -talassemia não dependente de transfusão, com antecedentes de massas EMH, a receber luspatercept (placebo 0%). Este doente descontinuou o tratamento devido a compressão da medula espinal de Grau 4. Ver secção 4.4.

Fratura traumática

Ocorreu fratura traumática em 1 (0,4%) doente com β -talassemia dependente de transfusão a receber luspatercept (placebo 0%).

Ocorreu fratura traumática em 8 (8,3%) doentes com β -talassemia não dependente de transfusão a receber luspatercept (placebo 2%), com acontecimentos de Grau ≥ 3 notificados em 4 doentes (4,2%) tratados com luspatercept e em 1 doente (2%) a receber placebo.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos de SMD, uma análise de 395 doentes com SMD que foram tratados com luspatercept e que foram avaliáveis para a presença de anticorpos anti-luspatercept mostrou que 36 (9,1%) doentes foram testados como positivos para anticorpos anti-luspatercept emergentes do tratamento, incluindo 18 (4,6%) doentes com SMD que tinham anticorpos neutralizantes contra luspatercept.

Em estudos clínicos em β -talassemia dependente de transfusão e não dependente de transfusão, uma análise de 380 doentes com β -talassemia que foram tratados com luspatercept e que foram avaliáveis para a presença de anticorpos anti-luspatercept mostrou que 7 (1,84%) doentes foram testados como positivos para anticorpos anti-luspatercept emergentes do tratamento, incluindo 5 (1,3%) doentes que tinham anticorpos neutralizantes contra luspatercept.

A concentração sérica de luspatercept tende a diminuir na presença de anticorpos anti-luspatercept. Não foram relatadas reações de hipersensibilidade sistêmica graves para doentes com anticorpos anti-luspatercept. Não houve nenhuma associação entre reações de hipersensibilidade de tipo ou reações no local da injeção e a presença de anticorpos anti-luspatercept. Os doentes com anticorpos anti-luspatercept emergentes do tratamento tiveram uma maior probabilidade de notificar um acontecimento adverso grave emergente do tratamento (69,4% [25/36] para os doentes positivos para anticorpos anti-luspatercept vs. 45,7% [164/359] para os doentes negativos para anticorpos anti-luspatercept) ou um acontecimento adverso emergente do tratamento de Grau 3 ou 4 (77,8% [28/36] para os doentes positivos para anticorpos anti-luspatercept vs. 56,8% [204/359] para os doentes negativos para anticorpos anti-luspatercept) em comparação com os doentes sem anticorpos anti-luspatercept no subgrupo da SMD DT.

Outras populações especiais

Doentes com SMD sem sideroblastos em anel (SA-)

Os doentes SA- apresentaram uma maior probabilidade de terem acontecimentos adversos graves, acontecimentos adversos emergentes do tratamento de Grau 5, acontecimentos adversos que levam à descontinuação do fármaco ou à redução da dose, em comparação com os doentes com sideroblastos em anel (SA+). No estudo ACE-536-MDS-002, os doentes SA- apresentaram uma incidência superior de algumas reações adversas em comparação com os doentes SA+ em ambos os braços de tratamento. Ao comparar os subgrupos de SA no braço do luspatercept, ocorreu astenia, náuseas, vômitos, dispneia, tosse, acontecimentos tromboembólicos, aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase e trombocitopenia com maior frequência no subgrupo SA-.

Doentes com SMD com um estado mutacional de SF3B1 não mutado

Os doentes com um estado mutacional SF3B1 não mutado apresentaram uma maior probabilidade de terem acontecimentos adversos emergentes do tratamento de Grau 3 ou 4, acontecimentos adversos graves, acontecimentos adversos emergentes do tratamento de Grau 5, acontecimentos adversos que levam à descontinuação do fármaco, à redução da dose, assim como à interrupção da dose, em comparação com doentes com um estado mutacional de SF3B1 mutado. As reações adversas conhecidas do luspatercept com uma frequência $\geq 3\%$ superiores no subgrupo SF3B1 não mutado do braço do luspatercept, incluíram vômitos, dispneia e hipertensão.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem com luspatercept pode causar um aumento dos valores de Hb acima do nível desejado. Em caso de sobredosagem, o tratamento com luspatercept deve ser atrasado até que a Hb seja ≤ 11 g/dl.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Preparações antianémicas, outras preparações antianémicas, código ATC: B03XA06.

Mecanismo de ação

Luspatercept, um agente de maturação eritroide, é uma proteína de fusão recombinante que se liga a ligandos selecionados da superfamília do fator transformador de crescimento beta (TGF- β). Ao ligar-se a ligandos endógenos específicos (por exemplo, GDF-11, ativina B), luspatercept inibe a sinalização Smad2/3, resultando na maturação de eritroides através da expansão e diferenciação de precursores eritroides de fase tardia (normoblastos) na medula óssea, restaurando assim, uma eritropoiese efetiva. A sinalização Smad2/3 é anormalmente elevada em modelos de doença caracterizada por eritropoiese ineficaz, i.e. SMD e β -talassemia, e na medula óssea de doentes com SMD.

Mutações somáticas em doentes com SMD

O luspatercept demonstrou um benefício clínico e favorabilidade em relação à epoetina alfa em múltiplas mutações genómicas que são frequentemente observadas na SMD de baixo risco, com exceção de mutações do gene *CBL*.

Eficácia e segurança clínicas

- *Síndromes mielodisplásicas*

A eficácia e a segurança do luspatercept foram avaliadas num estudo de Fase 3 multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, controlado com ativo, COMMANDS (ACE-536-MDS-002), que comparou o luspatercept *versus* a epoetina alfa em doentes com anemia devida a uma SMD de risco muito baixo, baixo ou intermédio segundo o Sistema de Pontuação de Prognóstico Internacional - Revisto (*International Prognostic Scoring System-Revised* - IPSS-R) ou com uma neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa com sideroblastos em anel e trombocitose (SMD/NMP SA-T) em doentes sem exposição anterior a AEE (com níveis endógenos de EPO < 500 U/l), que necessitaram de transfusões de eritrócitos. Para serem elegíveis, os doentes tinham de ter tido 2 a 6 unidades de eritrócitos/8 semanas confirmadas durante um mínimo de 8 semanas, imediatamente antes da aleatorização. Os doentes com SMD com deleção 5q (del5q) foram excluídos do estudo.

Os doentes foram tratados durante, pelo menos, 24 semanas, a menos que o doente tivesse toxicidades intoleráveis, retirasse o consentimento ou preenchesse qualquer outro critério de descontinuação do tratamento. O tratamento era continuado para além da semana 24 em caso de benefício clínico (definido como uma redução das transfusões ≥ 2 unidades de pRBC/8 semanas em comparação com o início do estudo) e a ausência de progressão da doença. Com base no desfecho destas avaliações, os doentes eram descontinuados do tratamento e davam entrada no Período de Seguimento Pós-Tratamento ou continuavam com o tratamento sem ocultação (com luspatercept ou epoetina alfa), desde que os critérios acima referidos continuassem a ser cumpridos ou até o doente ter toxicidades intoleráveis, retirasse o consentimento ou preenchesse qualquer outro critério de descontinuação.

Foram aleatorizados no total 363 doentes, de modo a receberem luspatercept (N=182) ou epoetina alfa (N=181), por via subcutânea, numa dose de, respetivamente, 1 mg/kg em intervalos de 3 semanas ou 450 U/kg todas as semanas. A aleatorização foi estratificada em função da carga de transfusões de eritrócitos, estado de SA e nível sérico de eritropoietina sérica (EPOs) no início do estudo. Foram permitidos aumentos em dois níveis de dose para o luspatercept (de 1,33 mg/kg e de 1,75 mg/kg). As doses mantiveram-se e foram subsequentemente reduzidas devido a reações adversas, reduzidas se a hemoglobina tivesse aumentado em ≥ 2 g/dl em relação ao ciclo anterior e mantidas se a hemoglobina pré-dose tivesse sido ≥ 12 g/dl. Todos os doentes receberam os melhores cuidados de suporte, os quais incluíam transfusões de eritrócitos, utilização de terapêutica com antibióticos, antivirais e antifúngicos, e suporte nutricional, conforme necessário. Os melhores cuidados de suporte para este estudo excluíram a utilização de AEE fora do tratamento em estudo. As características chave da doença no início do estudo nos doentes com SMD no estudo ACE-536-MDS-002 estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Dados demográficos e as características da doença no início do estudo dos doentes com SMD no estudo ACE-536-MDS-002

	Luspatercept (N=182)	Epoetina alfa (N=181)
Dados demográficos		
Idade^a (anos)		
Mediana (min, max)	74 (46; 93)	74 (31; 91)
Categorias de idade, n (%)		
≤ 64 anos	27 (14,8)	25 (13,8)
65-74 anos	68 (37,4)	66 (36,5)
≥ 75	87 (47,8)	90 (49,7)
Sexo, n (%)		
Masculino	109 (59,9)	92 (50,8)
Feminino	73 (40,1)	89 (49,2)
Raça, n (%)		
Asiática	19 (10,4)	25 (13,8)
Negra	2 (1,1)	0
Caucasiana	146 (80,2)	143 (79)
Não recolhida ou notificada	15 (8,2)	13 (7,2)
Características da doença		
Hb (g/dl), n (%)^b		
Mediana (min, max)	7,80 (4,7; 9,2)	7,80 (4,5; 10,2)
Tempo desde o diagnóstico original de SMD (meses)^c		
Mediana	7,97	5,13
Categorias de EPO sérica (U/l), n (%)^d		
≤ 200	145 (79,7)	144 (79,6)
> 200	37 (20,3)	37 (20,4)
Mediana da EPO sérica	77,245	85,370
Ferritina sérica (µg/l)		
Mediana (min, max)	623,00 (12,4; 3170,0)	650,00 (39,4; 6960,5)
Carga de transfusões no início do estudo / 8 semanas^e (unidades de pRBC), n (%)		
< 4 unidades	118 (64,8)	111 (61,3)
≥ 4 unidades	64 (35,2)	70 (38,7)

	Luspatercept (N=182)	Epoetina alfa (N=181)
Classificação da OMS de 2016 de SMD no início do estudo, n (%)		
SMD-DU	1 (0,5)	4 (2,2)
SMD-DM	50 (27,5)	47 (26,0)
SMD-SA-DU	2 (1,1)	6 (3,3)
SMD-SA-DM	127 (69,8)	118 (65,2)
SMD/NMP-SA-T	2 (1,1)	5 (2,8)
Ausente	0	1 (0,6)
Classificação de categoria de risco IPSS-R, n (%)		
Muito baixo	16 (8,8)	17 (9,4)
Baixo	130 (71,4)	133 (73,5)
Intermediário	34 (18,7)	29 (16,0)
Outra / ausente	2 (1,1)	2 (1,1)
Estado de sideroblastos em anel (de acordo com os critérios da OMS), n (%)		
SA+	133 (73,1)	130 (71,8)
SA-	49 (26,9)	50 (27,6)
Ausente	0	1 (0,6)
Estado de mutação de <i>SF3B1</i>, n (%)		
Mutado	114 (62,6)	101 (55,8)
Não mutado	65 (35,7)	72 (39,8)
Ausente	3 (1,6)	8 (4,4)

Hb=hemoglobina; IPSSR=Sistema de Pontuação de Prognóstico Internacional - Revisão (*International Prognostic Scoring System-Revised*); SMD-DU=SMD com displasia de linhagem única; SMD-DM = SMD com displasia de linhagem múltipla; SMD-SA-DU = SMD com sideroblastos em anel com displasia de linhagem única; SMD-SA-DM = SM com sideroblastos em anel com displasia de linhagem múltipla; SMD/NMP-SA-T = neoplasia mielodisplásicas/mieloproliferativas com sideroblastos em anel e trombocitose; SA+ = sideroblastos em anel; SA- = sideroblastos não anelares; *SF3B1* = SMD com mutação da Subunidade 1A do Fator de *Splicing* 3B
^a A idade foi calculada com base na data de assinatura do consentimento informado.

^b Após a aplicação da regra 14/3 dias (apenas poderão utilizar-se valores da Hb que sejam medidos, pelo menos, 14 dias após uma transfusão, a menos que haja outra transfusão no período de 3 dias após a avaliação da Hb. Se ocorrer uma transfusão no período de 3 dias após a avaliação da Hb, esse valor da Hb será utilizado apesar de ser < 14 dias após a transfusão anterior), o valor basal da Hb (eficácia) é definido como o valor de Hb mais baixo do laboratório central, ou local ou a Hb pré-transfusão de registos de transfusão no período de 35 dias antes da primeira dose do medicamento em estudo, caso esteja disponível.

^c O número de meses desde a data do diagnóstico original até à data do consentimento informado.

^d A EPO basal foi definida como o valor de EPO mais elevado no período de 35 dias que antecedem a primeira dose do medicamento em estudo.

^e Recolhida ao longo de 8 semanas antes da aleatorização.

Os resultados de eficácia estão resumidos abaixo.

Tabela 9: Resultados da eficácia em doentes com SMD no estudo ACE-536-MDS-002

Parâmetro de avaliação	Luspatercept (N=182)	Epoetina alfa (N=181)
<i>Parâmetro de avaliação primário</i>		
• RBC-TI durante 12 semanas com um aumento médio concomitante associado da Hb $\geq 1,5$ g/dl (Semanas 1-24)		
Número de respondedores (taxa de resposta %) (IC de 95%)	110 (60,4) (52,9; 67,6)	63 (34,8) (27,9; 42,2)
Diferença em relação ao risco comum (IC de 95%) ^a	25,4 (15,8; 35,0)	
Valor de <i>p</i>	< 0,0001	
Razão de probabilidades (IC de 95%) ^a	3,1 (2,0; 4,8)	
<i>Parâmetros de avaliação secundários</i>		
• HI-E por IWG ≥ 8 semanas (Semanas 1-24)^b		
Número de respondedores (taxa de resposta %) (IC de 95%)	135 (74,2) (67,2; 80,4)	96 (53,0) (45,5; 60,5)
Diferença em relação ao risco comum (IC de 95%) ^a	21,5 (12,2; 30,7)	
Valor de <i>p</i>	< 0,0001	
Razão de probabilidades (IC de 95%) ^a	2,8 (1,8; 4,5)	
• RBC-TI durante 24 semanas (Semanas 1-24)		
Número de respondedores (taxa de resposta %) (IC de 95%)	87 (47,8) (40,4; 55,3)	56 (30,9) (24,3; 38,2)
Diferença em relação ao risco comum (IC de 95%) ^a	16,3 (7,1; 25,4)	
Valor de <i>p</i>	0,0003	
Razão de probabilidades (IC de 95%) ^a	2,3 (1,4; 3,7)	
• RBC-TI durante ≥ 24 semanas (semanas 1-48)		
Número de respondedores (taxa de resposta %) (IC de 95%)	163 99 (60,7) (52,8; 68,3)	167 66 (39,5) (32,1; 47,4)
Diferença em relação ao risco comum (IC de 95%) ^a	20,7 (10,8; 30,6)	
Valor de <i>p</i>	<i>p</i> < 0,0001 ^c	
Razão de probabilidades (IC de 95%) ^a	2,6 (1,6; 4,3)	

Hb=hemoglobina; RBC=transfusão de eritrócitos

^a Com base no teste CMH estratificado em função da carga de transfusões de eritrócitos (< 4, ≥ 4 unidades de pRBC), estado de SA (SA+, SA-) e nível de EPOs (≤ 200 , > 200 U/l). O valor de *p* unilateral é apresentado.

^b HI-E=melhoria hematológica – eritroide. A proporção de doentes que cumpriram os critérios de HI-E, de acordo com os critérios de 2006 do Grupo de Trabalho Internacional (*International Working Group - IWG*) que se mantiveram ao longo de um período consecutivo de 56 dias durante o período de tratamento indicado. No caso de doentes com uma carga de transfusões de eritrócitos no início do estudo ≥ 4 unidades/8 semanas, a HI-E foi definida como uma redução nas transfusões de eritrócitos de, pelo menos, 4 unidades/8 semanas. No caso de doentes com uma carga de transfusões de eritrócitos no início do estudo < 4 unidades/8 semanas, a HI-E foi definida como um aumento médio da Hb $\geq 1,5$ g/dl durante 8 semanas na ausência de transfusões de eritrócitos.

^c Valor de *p* nominal

O efeito do tratamento de luspatercept na TGV-TI ≥ 12 semanas e com um aumento da Hb $\geq 1,5$ g/dl foi mais elevado do que com a epoetina alfa em todos os dados demográficos clinicamente relevantes, assim como a maior parte dos subgrupos de características da doença no início do estudo, exceto em doentes com sideroblastos não anelares, nos quais o efeito do tratamento com luspatercept foi comparável à epoetina alfa.

- *Síndromes mielodisplásicas em doentes refratários a AEE ou intolerantes a AEE*

A eficácia e segurança de luspatercept foram avaliadas no estudo MEDALIST (ACE-536-MDS-001) de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação, controlado por placebo em doentes adultos com anemia com necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos (≥ 2 unidades/8 semanas) devido a SMD com sideroblastos em anel ($\geq 15\%$) de risco muito baixo, baixo ou intermédio segundo o IPSS-R. Os doentes com SMD associada a deleção 5q (del5q) ou sem sideroblastos em anel (SA-) não foram incluídos no estudo. Era exigido aos doentes que tivessem recebido tratamento anterior com um AEE com resposta inadequada, que não fossem elegíveis para AEE (determinado como improvável de responder ao tratamento AEE com eritropoietina sérica (EPO) > 200 U/l), ou fossem intolerantes ao tratamento com AEE.

Os doentes em ambos os braços foram tratados durante 24 semanas, em seguida, continuaram o tratamento se tivesse sido demonstrado benefício clínico e ausência de progressão da doença. O estudo foi desocultado para análises a partir do momento em que todos os doentes receberam pelo menos 48 semanas de tratamento ou tratamento descontinuado.

Foram aleatorizados um total de 229 doentes para receber luspatercept 1 mg/kg (N=153) ou placebo (N=76) por via subcutânea a cada 3 semanas. Um total de 128 (83,7%) e 68 (89,5%) dos doentes a receber luspatercept e placebo, respetivamente, concluíram 24 semanas de tratamento. Um total de 78 (51%) e 12 (15,8%) dos doentes a receber luspatercept e placebo, respetivamente, concluíram 48 semanas de tratamento. Foi permitida a titulação da dose até 1,75 mg/kg. A dose podia ser atrasada ou reduzida, dependendo do nível de Hb. Todos os doentes foram elegíveis para receber os melhores cuidados de apoio (BSC), que incluiu transfusões de glóbulos vermelhos, agentes quelantes do ferro, utilização de antibióticos e terapêutica antiviral e antifúngica, e apoio nutricional, conforme necessário. As principais características basais da doença em doentes com SMD no estudo ACE-536-MDS-001 estão apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10: Dados demográficos e características da doença basais nos doentes com SMD $< 5\%$ de blastos na medula no estudo ACE-536-MDS-001

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Dados demográficos		
Idade^a (anos) Mediana (min., max.)	71 (40;95)	72 (26;91)
Categorias de idade, 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	1 (0,7)	0 (0,0)
Caucasiana	107 (69,9)	51 (67,1)
Não recolhida ou não relatada	44 (28,8)	24 (31,6%)
Outra	1 (0,7)	1 (1,3)

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Características da doença		
Categorias de EPO sérica (U/l)^b, n (%)		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
200 a 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Em falta	1 (0,7)	0
Ferritina sérica (µg/l)		
Mediana (min., max.)	1089,2 (62, 5968)	1122,1 (165, 5849)
Classificação de categoria de risco IPSS-R, n (%)		
Muito baixo	18 (11,8)	6 (7,9)
Baixo	109 (71,2)	57 (75,0)
Intermédio	25 (16,3)	13 (17,1)
Outro	1 (0,7)	0
Carga de transfusão de glóbulos vermelhos na situação basal/8 semanas^c, n (%)		
≥ 6 unidades	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 e < 8 unidades	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 e < 12 unidades	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 unidades	7 (4,6)	1 (1,3)
< 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)
Hb^d (g/dl)		
Mediana (min., max.)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
SF3B1, n (%)		
Mutados	149 (92,2)	65 (85,5)
Não mutados	12 (7,8)	10 (13,2)
Em falta	0	1 (1,3)

EPO=eritropoietina; Hb=hemoglobina; IPSS-R=Sistema de Pontuação de Prognóstico Internacional Revisto

^a A idade foi calculada com base na data de assinatura do consentimento informado.

^b A EPO d basal foi definida como o valor EPO mais elevado no período de 35 dias da primeira dose de medicamento do estudo.

^c Informação recolhida ao longo das 16 semanas anteriores à aleatorização

^d A Hb basal foi definida como o último valor medido à data ou antes da data de administração da primeira dose do medicamento experimental (ME). Após aplicação da regra 14/3 dias, a Hb basal foi definida como o valor de Hb mais baixo em 35 dias a contar de ou antes da primeira dose do ME.

Os resultados de eficácia estão resumidos abaixo.

Tabela 11: Resultados de eficácia em doentes com SMD no estudo ACE-536-MDS-001

Parâmetro de avaliação	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Parâmetro primário		
• TGV-TI ≥ 8 semanas (Semanas 1-24) Número de doentes com resposta (% taxa de resposta)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Diferença de risco comum na taxa de resposta (IC de 95%)	24,56 (14,48; 34,64)	
Razão de probabilidades (IC de 95%) ^a	5,065 (2,278; 11,259)	
valor de p ^a	< 0,0001	

Parâmetro de avaliação	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Parâmetro de avaliação secundário		
• TGV-TI ≥ 12 semanas (Semanas 1-24) Número de doentes com resposta (% taxa de resposta)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Diferença de risco comum na taxa de resposta (IC de 95%)	20,00 (10,92; 29,08)	
Razão de probabilidades (IC de 95%) ^a	5,071 (2,002; 12,844)	
valor de p ^a	0,0002	
• TGV-TI ≥ 12 semanas (Semana 1-48) Número de doentes com resposta (% taxa de resposta) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
• Diferença de risco comum na taxa de resposta (IC de 95%)	21,37 (11,23; 31,51)	
Razão de probabilidades (IC de 95%) ^a	4,045 (1,827; 8,956)	
valor de p ^a	0,0003	
Frequência de eventos de transfusão		
• Semanas 1-24 Intervalo da taxa de transfusão (IC de 95%)	6,26 (5,56; 7,05)	9,20 (7,98; 10,60)
Risco relativo vs. placebo	0,68 (0,58; 0,80)	
• Semanas 25-48 Intervalo da taxa de transfusão (IC de 95%)	6,27 (5,47; 7,19)	8,72 (7,40; 10,28)
Risco relativo vs. placebo	0,72 (0,60; 0,86)	
Unidades de transfusão^c TGV		
• Semanas 1-24 Carga basal de transfusão < 6 unidades/8 semanas		
Média MQ (EP)	72 (0,58)	12,8 (0,82)
IC de 95% para a média MQ	6,0; 8,3	11,1; 14,4
Diferença da média MQ (EP) (luspatercept vs. placebo)	-5,6 (1,01)	
IC de 95% para a diferença da média MQ	-7,6; -3,6	
Carga basal de transfusão > 6 unidades/8 semanas		
Média MQ (EP)	18,9 (0,93)	23,7 (1,32)
IC de 95% para a média MQ	17,1; 20,8	21,1; 26,4
Diferença da média MQ (EP) (luspatercept vs. placebo)	-4,8 (1,62)	
IC de 95% para a diferença da média MQ	-8,0; -1,6	
• Semanas 25-48 Carga basal de transfusão < 6 unidades/8 semanas		
Média MQ (EP)	7,5 (0,57)	11,8 (0,82)
IC de 95% para a média MQ	6,3; 8,6	10,1; 13,4
Diferença da média MQ (EP) (luspatercept vs. placebo)	-4,3 (1,00)	
IC de 95% para a diferença da média MQ	-6,3; -2,3	
Carga basal de transfusão > 6 unidades/8 semanas		
Média MQ (EP)	19,6 (1,13)	22,9 (1,60)
IC de 95% para a média MQ	17,4; 21,9	19,7; 26,0
Diferença da média MQ (EP) (luspatercept vs. placebo)	-3,3 (1,96)	
IC de 95% para a diferença da média MQ	-7,1; 0,6	

TGV-TI: Independente de transfusão de glóbulos vermelhos; IC: intervalo de confiança;

CMH=Cochran-Mantel-Haenszel

^a Teste de CMH estratificado pela carga basal de transfusão média (≥ 6 unidades vs. < 6 unidades durante 8 semanas) e categoria IPSS-R basal (muito baixo ou baixo versus intermédio)

^b Os doentes com interrupção do benefício descontinuaram a terapêutica após a consulta da Semana 25; poucos doentes tratados com placebo contribuíram com dados relativos à avaliação na consulta posterior, comparativamente a luspatercept (N=12 vs. N=78, respetivamente)

^c Análise *post-hoc* através de imputação dos dados basais.

Foi observado um efeito terapêutico a favor do luspatercept relativamente ao placebo na maioria dos subgrupos analisados através do critério de independência de transfusão ≥ 12 semanas (da semana 1 à semana 24), incluindo doentes com níveis basais elevados de EPO endógena (200-500 U/l) (23,3% vs. 0%, análise exploratória).

Apenas estão disponíveis dados limitados para o grupo com carga de transfusão ≥ 8 unidades/8 semanas. A segurança e eficácia não foram estabelecidas em doentes com uma carga de transfusão > 12 unidades/8 semanas.

Resultados exploratórios

Tabela 12: Resultados exploratórios de eficácia em doentes com SMD no estudo ACE-536-MDS-001

Parâmetro de avaliação	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
mHI-E^a		
• Semanas 1-24		
Número de doentes com resposta (% taxa de resposta)	81 (52,9)	9 (11,8)
(IC de 95%)	(44,72; 61,05)	(5,56; 21,29)
Redução da transfusão de glóbulos vermelhos em 4 unidades/8 semanas, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Aumento médio da Hb $\geq 1,5$ g/dl durante 8 semanas, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• Semanas 1-48		
Número de doentes com resposta (% taxa de resposta)	90 (58,8)	13 (17,1)
(IC de 95%)	(50,59; 66,71)	(9,43; 27,47)
Redução da transfusão de glóbulos vermelhos em 4 unidades/8 semanas, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Aumento médio da Hb $\geq 1,5$ g/dl durante 8 semanas, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
Diferença média relativamente ao nível basal médio de ferritina sérica com imputação dos níveis basais (população com intenção de tratamento)		
Diferença média relativamente ao nível basal do valor médio de ferritina sérica calculada da Semana 9 à Semana 24 ($\mu\text{g/l}$) ^b		
Média MQ (EP)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
IC de 95% para a média MQ	-82,9; 102,7	71,2; 308,8
Comparação dos tratamentos (luspatercept vs. placebo) ^c		
Diferença da média MQ (EP)	-180,1 (65,81)	
IC de 95% para a diferença da média MQ	-309,8; -50,4	

Hb=hemoglobina

^a mHI-E=melhoria hematológica modificada – eritroide. A proporção de doentes que cumprem os critérios de HI-E, segundo os critérios de 2006 do Grupo Internacional de Trabalho (International Working Group, IWG), sustentada ao longo de um período de 56 dias consecutivos durante o período de tratamento indicado. Para doentes com uma carga basal de transfusão de glóbulos vermelhos ≥ 4 unidades/8 semanas, a mHI-E foi definida como uma redução na transfusão de glóbulos vermelhos de pelo menos 4 unidades/8 semanas. Para doentes com uma carga basal de transfusão de glóbulos vermelhos < 4 unidades/8 semanas, a mHI-E foi definida como um aumento médio na Hb $\geq 1,5$ g/dl durante 8 semanas na ausência de transfusões de glóbulos vermelhos.

^b Caso um doente não tenha um valor de ferritina sérica dentro do intervalo pós-basal determinado, a ferritina sérica é imputada a partir do valor basal.

^c A análise da covariância foi utilizada para comparar diferenças do tratamento entre grupos (incluindo o valor de *p* nominal) com a variação da ferritina sérica como variável dependente, grupo de tratamento (2 níveis) como fator e valor basal de ferritina sérica como covariante, estratificados através da necessidade basal média de transfusão TGV (> 6 unidades vs. < 6 unidades de TGV por 8 semanas) e categoria IPSS-R basal (muito baixo ou baixo vs. intermédio).

A duração mediana do período mais longo independente de transfusão de glóbulos vermelhos (TGV-TI) nos doentes com resposta no braço de tratamento com luspatercept foi de 30,6 semanas.

Um total de 62,1% (36/58) dos doentes com resposta ao luspatercept que alcançaram uma TGV-TI $\geq$ 8 semanas a partir das Semanas 1-24 tiveram 2 ou mais episódios de TGV-TI no momento da análise.

- *β -talassemia dependente de transfusão*

A eficácia e segurança de luspatercept foram avaliadas no estudo BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001), de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação, controlado por placebo em doentes adultos com anemia associada a β -talassemia dependente de transfusão que necessitam de transfusões de glóbulos vermelhos (6-20 unidades TGV/24 semanas) sem nenhum período livre de transfusões > 35 dias durante esse período.

Os doentes nos braços de luspatercept e placebo foram tratados durante pelo menos 48 semanas e até 96 semanas. Após a desocultação, os doentes a receber placebo puderam passar para luspatercept.

Foram aleatorizados um total de 336 doentes adultos para receber luspatercept 1 mg/kg (N=224) ou placebo (N=112) por via subcutânea a cada 3 semanas. Foi permitida a titulação da dose até 1,25 mg/kg. A dose podia ser atrasada ou reduzida, dependendo do nível de Hb. Todos os doentes foram elegíveis para receber os BSC, que incluiu transfusões de glóbulos vermelhos, agentes quelantes do ferro, utilização de antibióticos e terapêutica antiviral e antifúngica, e apoio nutricional, conforme necessário. O estudo excluiu doentes com Hb S/ β -talassemia ou alfa (α)-talassemia ou que tinham danos importantes nos órgãos (doença hepática, doença cardíaca, doença pulmonar, compromisso renal). Os doentes com TVP recente ou AVC ou recente utilização terapêutica de AEE, imunossupressores ou hidroxiureia foram também excluídos. As principais características basais da doença em doentes com β -talassemia no estudo ACE-536-B-THAL-001 estão apresentadas na Tabela 13.

Tabela 13: Dados demográficos e características da doença basais nos doentes com β -talassemia dependente de transfusão no estudo ACE-536-B-THAL-001

	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
Dados demográficos		
Idade (anos) Mediana (min., max.)	30,0 (18; 66)	30,0 (18; 59)
Categorias de idade, 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	1 (0,4)	0
Caucasiana	122 (54,5)	60 (53,6)
Não recolhida ou não reportada	5 (2,2)	5 (4,5)
Outra	15 (6,7)	11 (9,8)

	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
Características da doença		
Limiar de Hb pré-transfusão^a, 12 semanas anteriores (g/dl) Mediana (min., max.)	9,30 (4,6; 11,4)	9,14 (6,2; 11,5)
Valor basal de transfusão às 12 semanas Mediana (min., max.) (unidades/12 semanas) (Semana 12 a Dia 1)	6,12 (3,0; 14,0)	6,27 (3,0; 12,0)
Agrupamento de mutação genética β-talassemia, n (%)		
$\beta 0/\beta 0$	68 (30,4)	35 (31,3)
Não $\beta 0/\beta 0$	155 (69,2)	77 (68,8)
Em falta ^b	1 (0,4)	0

^a O limiar de Hb pré-transfusão de 12 semanas foi definido como a média de todos os valores documentados de Hb pré-transfusão para um doente durante as 12 semanas anteriores ao Ciclo 1, Dia 1.

^b A categoria “em falta” inclui doentes na população que não tiveram qualquer resultado para o parâmetro listado.

O estudo foi desocultado para análises quando todos os doentes tinham recebido pelo menos 48 semanas de tratamento ou descontinuado o tratamento.

Os resultados de eficácia estão resumidos abaixo.

Tabela 14: Resultados de eficácia em doentes com β -talassemia dependente de transfusão no estudo ACE-536-B-THAL-001

Parâmetro de avaliação	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
<i>Parâmetro de avaliação primário</i>		
Redução de $\geq 33\%$ desde o nível basal na carga de transfusão de glóbulos vermelhos com uma redução de pelo menos 2 unidades durante 12 semanas consecutivas em comparação com o intervalo de 12 semanas antes do tratamento		
Semanas 13-24	47 (21,0)	5 (4,5)
Diferença nas proporções (IC de 95%) ^a	16,5 (10,0; 23,1)	
valor de p ^b	< 0,0001	
<i>Parâmetros de avaliação secundários</i>		
Semanas 37-48	44 (19,6)	4 (3,6)
Diferença nas proporções (IC de 95%) ^a	16,1 (9,8; 22,3)	
valor de p ^b	< 0,0001	
Redução de $\geq 50\%$ desde o nível basal na carga de transfusão de glóbulos vermelhos com uma redução de pelo menos 2 unidades durante 12 semanas consecutivas em comparação com o intervalo de 12 semanas antes do tratamento		
Semanas 13-24	16 (7,1)	2 (1,8)
Diferença nas proporções (IC de 95%) ^a	5,4 (1,2; 9,5)	
valor de p ^b	0,0402	
Semanas 37-48	23 (10,3)	1 (0,9)
Diferença nas proporções (IC de 95%) ^a	9,4 (5,0; 13,7)	
valor de p ^b	0,0017	

IC: intervalo de confiança.

^a Diferença nas proporções (luspatercept + BSC – placebo + BSC) e os IC de 95% estimados a partir do teste exato incondicional.

^b O valor de p do teste Cochran-Mantel-Haenszel estratificado pela região geográfica.

Resultados exploratórios

Tabela 15: Resultados exploratórios de eficácia em doentes com β -talassemia dependente de transfusão no estudo ACE-536-B-THAL-001

Parâmetro de avaliação	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
Redução da carga de transfusão TGV $\geq$ 33% do nível basal, com uma redução de pelo menos 2 unidades por 12 semanas consecutivas comparativamente ao intervalo de 12 semanas anterior ao tratamento		
Quaisquer 12 semanas consecutivas*	173 (77,2)	39 (34,8)
Diferença nas proporções (IC de 95%) ^a	42,4 (31,5; 52,5)	
Quaisquer 24 semanas consecutivas*	116 (51,8)	3 (2,7)
Diferença nas proporções (IC de 95%) ^a	49,1 (41,3; 56,2)	
Redução da carga de transfusão TGV $\geq$ 50% do nível basal, com uma redução de pelo menos 2 unidades por 12 semanas consecutivas comparativamente ao intervalo de 12 semanas anterior ao tratamento		
Quaisquer 12 semanas consecutivas*	112 (50,0)	9 (8,0)
Diferença nas proporções (IC de 95%) ^a	42,0 (32,7; 49,9)	
Quaisquer 24 semanas consecutivas*	53 (23,7)	1 (0,9)
Diferença nas proporções (IC de 95%) ^a	22,8 (16,5; 29,1)	
Diferença média dos mínimos quadrados (MQ) relativamente ao nível basal na carga de transfusão (unidades de glóbulos vermelhos/48 semanas)		
Semanas 1-48 Média MQ	-4,69	+1,17
Diferença média MQ (luspatercept-placebo) (IC de 95%) ^b	-5,86 (-7,04; -4,68)	
Semanas 49-96 Média MQ	-5,43	+1,80
Diferença média MQ (luspatercept-placebo) (IC de 95%) ^b	-7,23 (-13,84; -0,62)	

ANCOVA=análise da covariância; IC: intervalo de confiança.

^a Diferença nas proporções (luspatercept + BSC – placebo + BSC) e os IC de 95% estimados a partir do teste exato incondicional.

^b As estimativas são baseadas no modelo ANCOVA, com região geográfica e carga basal de transfusão como covariantes.

* Os doentes a receber placebo são avaliados até antes de passarem para luspatercept. Para as análises a decorrer em quaisquer 12/24 semanas consecutivas, o braço de tratamento com luspatercept não incluiu doentes a receber placebo que tenham passado para luspatercept.

Foi observada uma redução nos níveis médios de ferritina sérica desde o nível basal no braço de luspatercept comparativamente a um aumento no braço de placebo na Semana 48 (-235,56 μ g/l vs. +107,03 μ g/l) que resultou numa diferença de tratamento média dos mínimos quadrados de -342,59 μ g/l (IC de 95%: -498,30; -186,87).

Um total de 85% (147/173) dos doentes com resposta ao luspatercept que atingiram uma redução de pelo menos 33% na carga de transfusão durante qualquer período de 12 semanas consecutivas atingiram 2 ou mais episódios de resposta aquando da análise.

β -talassemia não dependente de transfusão

A eficácia e segurança de luspatercept foram avaliadas no estudo BEYOND (ACE-536-B-THAL-002), de fase 2, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado

por placebo, em doentes adultos com anemia associada a β -talassemia não dependente de transfusão (concentração de Hb $\leq$ 10 g/dl).

Um total de 145 doentes adultos a receber transfusões de glóbulos vermelhos (0-5 unidades eritrocitárias no período de 24 semanas antes da aleatorização), com um nível de Hb basal $\leq$ 10 g/dl (definido como a média de, pelo menos, 2 medições da Hb com um intervalo $\geq$ 1 semana no período de 4 semanas antes da aleatorização), foram aleatorizados para receber luspatercept (N=96) ou placebo (N=49) por via subcutânea a cada 3 semanas. Os doentes foram estratificados aquando da aleatorização com base no seu nível de Hb basal e na sua pontuação semanal dos resultados comunicados pelo doente (PRO) com β -talassemia não dependente de transfusão (NTDT) no domínio do Cansaço/Fraqueza (T/W) (NTDT-PRO T/W). Foi permitida a titulação da dose até 1,25 mg/kg. A dose podia ser atrasada ou reduzida conforme o nível de Hb. Em termos globais, 53% dos doentes a receberem luspatercept (N=51) e 92% dos doentes a receberem placebo (N=45) tiveram a dose aumentada para 1,25 mg/kg no período de tratamento de 48 semanas. Entre os doentes que estavam a receber luspatercept, 96% foram expostos durante 6 meses ou mais e 86% foram expostos durante 12 meses ou mais. Um total de 89 (92,7%) doentes a receber luspatercept e 35 (71,4%) doentes a receber placebo completaram 48 semanas de tratamento.

Todos os doentes eram elegíveis para receber os BSC, os quais incluíram transfusões de glóbulos vermelhos, agentes quelantes do ferro, utilização de antibióticos, terapêutica antiviral e antifúngica, e apoio nutricional, conforme necessário. Foi permitido tratamento concomitante para a anemia com transfusões de sangue, ao critério do médico, para níveis baixos de hemoglobina, sintomas associados a anemia (p. ex., compromisso hemodinâmico ou pulmonar com necessidade de tratamento) ou comorbilidades. O estudo excluiu os doentes com Hb S/ β -talassemia ou alfa (α)-talassemia ou que tinham danos importantes nos órgãos (doença hepática, doença cardíaca, doença pulmonar, compromisso renal), hepatite C ou B ativa, ou VIH. Os doentes com TVP ou AVC recente ou com utilização recente de terapêutica com AEE, imunossuppressores ou hidroxíureia, ou a receber terapêutica crónica com anticoagulantes ou com hipertensão não controlada foram também excluídos. Apenas um número limitado de doentes com comorbilidades associadas a anemia subjacente, tais como hipertensão pulmonar, doença hepática e renal, e diabetes, foram incluídos no estudo.

As principais características basais da doença na população com Intenção de Tratar (ITT) com β -talassemia não dependente de transfusão no estudo ACE-536-B-THAL-002 estão apresentadas na Tabela 16.

Tabela 16: Dados demográficos e características da doença basais nos doentes com β -talassemia não dependente de transfusão no estudo ACE-536-B-THAL-002

	População ITT	
	Luspatercept (N=96)	Placebo (N=49)
Dados demográficos		
Idade (anos) Mediana (min, max)	39,5 (18; 71)	41 (19; 66)
Sexo, n (%)		
Masculino	40 (41,7)	23 (46,9)
Feminino	56 (58,3)	26 (53,1)
Raça, n (%)		
Asiática	31 (32,3)	13 (26,5)
Caucasiana	59 (61,5)	28 (57,1)
Outra	6 (6,3)	8 (16,3)

	População ITT	
	Luspatercept (N=96)	Placebo (N=49)
Características da doença		
Diagnóstico de β-talassemia, n (%)		
β -talassemia	63 (65,6)	34 (69,4)
HbE/ β -talassemia	28 (29,2)	11 (22,4)
β -talassemia associada a α -talassemia	5 (5,2)	4 (8,2)
Nível basal de Hb^a (g/dl)		
Mediana (min, max)	8,2 (5,3; 10,1)	8,1 (5,7; 10,1)
Doentes com categoria de nível médio de Hb^a basal (g/dl), n (%)		
< 8,5	55 (57,3)	29 (59,2)
Pontuação dos NTDT-PRO no domínio T/W^b basal, n (%)		
Mediana (min, max)	4,3 (0; 9,5)	4,1 (0,4; 9,5)
Categoria da pontuação dos NTDT-PRO no domínio T/W^b basal, n (%)		
≥ 3	66 (68,8)	35 (71,4)
Carga basal de transfusões (unidades/24 semanas)		
Mediana (min, max)	0 (0, 4)	0 (0, 4)
Esplenectomia, n (%)		
Sim	34 (35,4)	26 (53,1)
CHFe por RM (mg/g ps)^c, n		
Mediana (min, max)	95 3,9 (0,8; 39,9)	47 4,1 (0,7; 28,7)
Volume do baço por RM (cm³), n		
Mediana (min, max)	60 879,9 (276,1; 2419,0)	22 1077,0 (276,5; 2243,0)
Utilização basal de TQFe, n (%)	28 (29,2)	16 (32,7)
Ferritina sérica basal ($\mu\text{g/l}$)^d		
Mediana (min, max)	456,5 (30,0; 3528,0)	360,0 (40,0; 2265,0)

Hb=hemoglobina; HbE=hemoglobina E; TQFe=terapêutica com quelantes de ferro; CHFe=concentração hepática de ferro; max=máximo; min=mínimo; RM=ressonância magnética; NTDT-PRO T/W=pontuação dos resultados comunicados pelo doente com β -talassemia não dependente de transfusão no domínio do cansaço e fraqueza;

^a Média de, pelo menos, 2 valores de Hb pelo laboratório central durante o período de triagem de 28 dias.

^b Valor basal definido como a média da pontuação dos NTDT-PRO no domínio T/W não ausente ao longo de 7 dias antes da Dose 1 no Dia 1.

^c O valor da CHFe foi o valor recolhido no Formulário de Registo de Caso eletrónico (FRCe) ou o valor derivado do parâmetro T2*, R2* ou R2, conforme a técnica e software utilizados na aquisição da CHFe por RM.

^d A ferritina sérica média basal foi calculada durante as 24 semanas, na Dose 1 do Dia 1 ou antes da mesma. A TQFe basal foi calculada durante as 24 semanas, na Dose 1 do Dia 1 ou antes da mesma.

Os resultados de eficácia estão resumidos abaixo.

Tabela 17: Resultados de eficácia em doentes com β -talassemia não dependente de transfusão no estudo ACE-536-B-THAL-002

Parâmetro de avaliação	População ITT	
	Luspatercept (N=96)	Placebo (N=49)
Parâmetro de avaliação primário Aumento ≥ 1 g/dl na Hb média ao longo de um intervalo contínuo de 12 semanas (na ausência de transfusões) em relação ao valor basal		
• Semanas 13-24 Taxa de resposta ^a ,n [(%) (IC de 95%)] ^b	74 [(77,1) (67,4; 85,0)]	0,0 [(0,0) (0,0; 7,3)]
valor de p ^c	< 0,0001	

IC=intervalo de confiança; Hb=hemoglobina

^a Definido como o número de doentes com um aumento da Hb ≥ 1 g/dl na ausência de transfusão de RBC em comparação com o valor basal (i.e. uma média de medições da Hb ≥ 2 com ≥ 1 semana de intervalo nas 4 semanas antes da Dose 1 no Dia 1).

^b O IC de 95% para a taxa de resposta (%) foi estimado com o teste exato de Clopper-Pearson.

^c A razão de probabilidades (luspatercept vs. placebo) com IC de 95% e valor de p foi estimada com o teste estratificado de CMH através da categoria de Hb basal ($< 8,5$ vs. $\geq 8,5$ g/dl) e da categoria de pontuação dos NTDT-PRO no domínio T/W basal (≥ 3 vs. < 3) definidas na aleatorização como covariantes.

Nota: Os doentes sem Hb nas Semanas 13-24 foram classificados como não respostas na análise.

Um total de 77,1% de doentes tratados com luspatercept atingiram um aumento da Hb média ≥ 1 g/dl ao longo de um intervalo contínuo de 12 semanas (na ausência de uma transfusão) (semanas 13-24), em relação ao valor basal. Este efeito manteve-se nos 57,3% dos doentes que conseguiram chegar à semana 144 de tratamento.

População pediátrica

- *Síndromes mielodisplásicas*

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Reblozyl em todos os subgrupos da população pediátrica em síndromes mielodisplásicas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

- *β -talassemia*

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submeter os resultados dos estudos com Reblozyl num ou mais subgrupos da população pediátrica com β -talassemia e mais de 6 anos de idade (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Nos voluntários saudáveis e doentes, luspatercept é absorvido lentamente a seguir à administração subcutânea, com a C_{max} no soro frequentemente observada cerca de 7 dias pós-dose em todos os níveis de dose. A análise farmacocinética (FC) da população sugere que a absorção de luspatercept na circulação é linear ao longo do intervalo de doses estudadas, e a absorção não é significativamente afetada pelo local de injeção subcutânea (parte superior do braço, coxa ou abdómen). A variabilidade interindividual na AUC foi de aproximadamente 37%, quer nos doentes com β -talassemia quer com SMD.

Distribuição

Às doses recomendadas, a média geométrica do volume aparente de distribuição foi de 9,56 l para doentes com SMD e 7,26 l para doentes com β -talassemia. O pequeno volume de distribuição indica que luspatercept fica confinado principalmente em fluidos extracelulares, o que é consistente com a sua grande massa molecular.

Biotransformação

É esperado que luspatercept seja catabolizado em aminoácidos pelo processo geral de degradação das proteínas.

Eliminação

Não é esperado que luspatercept seja excretado na urina devido à sua grande massa molecular que está acima do limiar de exclusão de tamanho de filtração glomerular. Nas doses recomendadas, a depuração média geométrica total aparente foi de 0,47 l/dia para doentes com SMD e 0,44 l/dia para doentes com β -talassemia. A média geométrica das semividas no soro foram de, aproximadamente, 14,1 dias para doentes com SMD e 11 dias para doentes com β -talassemia.

Linearidade/não linearidade

O aumento de $C_{\max}$ para luspatercept e AUC no soro é aproximadamente proporcional aos aumentos da dose de 0,125 a 1,75 mg/kg. A depuração de luspatercept foi independente da dose ou do tempo.

Quando administrado a cada três semanas, a concentração sérica de luspatercept atinge o estado estacionário após 3 doses, com um rácio de acumulação de cerca de 1,5.

A resposta da Hb

Em doentes que receberam < 4 unidades de transfusão de glóbulos vermelhos no prazo de 8 semanas antes do estudo, a Hb aumentou no prazo de 7 dias do início do tratamento e o aumento foi correlacionado com o tempo para alcançar $C_{\max}$ de luspatercept. O maior aumento médio de Hb foi observado após a primeira dose, com aumentos menores adicionais observados após doses subsequentes. Os níveis de Hb retornaram ao valor basal aproximadamente 6 a 8 semanas a partir da última dose (0,6 a 1,75 mg/kg). A crescente exposição sérica de luspatercept (AUC) foi associada com um maior aumento de Hb em doentes com SMD ou β -talassemia refratária ou intolerante a AEE.

Em doentes com β -talassemia não dependente de transfusão que apresentavam uma carga de transfusões basal de 0 a 5 unidades, no período de 24 semanas, o aumento da exposição sérica ao luspatercept (AUC em tempo médio) foi associado a uma maior probabilidade de se atingir um aumento da Hb (≥ 1 g/dl ou $\geq 1,5$ g/dl) e a uma duração mais prolongada desses aumentos da Hb. Estimou-se que a concentração sérica de luspatercept que atinge 50% do efeito de estimulação máximo da produção de Hb é de 7,6 μ g/ml.

Populações especiais

Idosos

A análise FC populacional para luspatercept incluiu doentes com idades compreendidas entre 27 e 95 anos para doentes com SMD e 18 e 71 anos para doentes com β -talassemia, com uma mediana de idade de 72,5 anos para doentes com SMD e de 33 anos para doentes com β -talassemia. Não foi encontrada uma diferença clinicamente significativa na AUC ou na depuração nos vários grupos etários, em doentes com SMD (≤ 64 , 65-74 e ≥ 75 anos) ou em doentes com β -talassemia (18 a 71 anos).

Compromisso hepático

A análise FC populacional para luspatercept incluiu doentes com função hepática normal (BIL, ALT, e AST $\leq$ LSN; N=62 para doentes com β -talassemia e N=311 para doentes com SMD), compromisso hepático ligeiro (BIL > 1 – 1,5 x LSN, e ALT ou AST > LSN; N=89 para doentes com β -talassemia e N=126 para doentes com SMD), compromisso hepático moderado (BIL

> 1,5 – 3 x LSN, qualquer ALT ou AST; N=157 para doentes com β -talassemia e N=32 para doentes com SMD), ou compromisso hepático grave (BIL > 3 x LSN, qualquer ALT ou AST; N=73 para doentes com β -talassemia e N=1 para doentes com SMD) conforme definido pelos critérios de compromisso hepático do *National Cancer Institute* (Instituto Nacional do Cancro). Não foram observados efeitos das categorias da função hepática, elevação das enzimas hepáticas (ALT ou AST, até 3 x LSN) e BIL total elevada (4 – 246 μ mol/l) na depuração de luspatercept. Não se observou uma diferença clinicamente significativa na média de C_{max} e AUC no estado estacionário em todos os grupos de função hepática. Os dados FC são insuficientes para doentes com nível de enzimas hepáticas (ALT ou AST) $\geq$ 3 x LSN. Não estão disponíveis dados de PK em doentes com cirrose hepática (classes de Child-Pugh A, B e C), uma vez que não foi conduzido qualquer estudo dedicado.

Compromisso renal

A análise FC populacional para luspatercept incluiu doentes com função renal normal (TFGe individual $\geq$ 90 ml/min; N=302 para doentes com β -talassemia e N=169 para doentes com SMD), compromisso renal ligeiro (TFGe individual 60 a 89 ml/min; N=74 para doentes com β -talassemia e N=204 para doentes com SMD), ou compromisso renal moderado (TFGe individual 30 a 59 ml/min; N=4 para doentes com β -talassemia e N=88 para doentes com SMD), conforme definido pela fórmula de Modificação da Dieta na Doença Renal (*Modification of Diet in Renal Disease* - MDRD). A exposição sérica (AUC) do luspatercept no estado estacionário foi 24% a 41% mais elevada em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado do que nos doentes com função renal normal. Os dados de FC para doentes com compromisso renal grave (TFGe individual < 30 ml/min) ou doença renal terminal são insuficientes.

Outros fatores intrínsecos

As seguintes características da população não têm qualquer efeito clinicamente significativo na AUC ou depuração de luspatercept: sexo e raça (Asiática vs. Caucasiana).

As seguintes características basais da doença não tiveram qualquer efeito clinicamente significativo na depuração de luspatercept: nível sérico de eritropoietina (2,4 – 1680 U/l para doentes com β -talassemia e 7,80 – 2920 U/l para doentes com SMD), carga de transfusão de glóbulos vermelhos (0 – 43,4 unidades/24 semanas), sideroblastos em anel da SMD, genótipo da β -talassemia (β^0/β^0 vs. não β^0/β^0) e esplenectomia.

O volume de distribuição e depuração de luspatercept aumentou com o aumento do peso corporal (33 – 124 kg), apoiando o regime de dose baseado no peso corporal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose única e dose repetida

Após a administração repetida de luspatercept em ratos, as toxicidades incluíam: glomerulonefrite membranoproliferativa; congestão, necrose e/ou mineralização das glândulas suprarrenais; vacuolização hepatocelular e necrose; mineralização do estômago glandular; e diminuição do peso do coração e pulmão sem nenhuns resultados de histologia associados. Foi registada uma observação clínica de inchaço dos membros posteriores/patas em vários estudos em ratos e coelhos (incluindo estudos de toxicidade juvenil e reprodutiva). Numa ratazana juvenil, isto esteve histopatologicamente correlacionado com a formação de novo osso, fibrose e inflamação. Foi também observada glomerulonefrite membranoproliferativa em macacos. As toxicidades adicionais em macacos incluíam: degeneração vascular e infiltrações inflamatórias no plexo coroide.

Para o estudo de toxicidade de 6 meses, o estudo em macacos com a duração mais longa, o nível sem efeitos adversos observáveis (*no-observed-adverse-effect*, NOAEL) foi 0,3 mg/kg (0,3 vezes a exposição clínica com 1,75 mg/kg a cada 3 semanas). Não foi identificado um NOAEL

em ratos e o nível mínimo com efeitos adversos observáveis (*lowest-observed-adverse-effect-level*, LOAEL) no estudo de 3 meses em ratos foi 1 mg/kg (0,9 vezes a exposição clínica com 1,75 mg/kg a cada 3 semanas).

Carcinogênese e mutagênese

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade nem mutagenicidade com luspatercept. Foram observadas malignidades hematológicas em 3 de 44 ratos examinados no grupo de dose mais elevada (10 mg/kg) no estudo de toxicidade juvenil definitiva. A ocorrência destes tumores em animais jovens é involuntária e a relação com a terapêutica luspatercept não pode ser excluída. Na dose de 10 mg/kg, com a qual foram observados tumores, a exposição representa um múltiplo de exposição de aproximadamente 4 vezes a exposição estimada numa dose clínica de 1,75 mg/kg a cada três semanas.

Não foram observadas outras lesões pré-neoplásicas ou proliferativas, atribuíveis a luspatercept, em qualquer espécie noutros estudos de segurança não clínicos com luspatercept, incluindo um estudo de 6 meses em macacos.

Fertilidade

Num estudo de fertilidade em ratos, a administração de luspatercept a fêmeas em doses superiores à maior dose atualmente recomendada em humanos reduziu o número médio de corpos lúteos, implantações e embriões viáveis. Estes efeitos não foram observados quando a exposição em animais foi igual a 1,5 vezes a exposição clínica. Os efeitos na fertilidade em ratos fêmeas foram reversíveis após um período de recuperação de 14 semanas.

A administração de luspatercept em ratos machos com doses mais elevadas que a dose mais elevada atualmente recomendada em humanos não teve qualquer efeito adverso nos órgãos reprodutivos masculinos ou na sua capacidade para acasalar e produzir embriões viáveis. A dose mais elevada testada em ratos machos produziu uma exposição aproximadamente igual a 7 vezes a exposição clínica.

Desenvolvimento embrionário (DEF)

Foram realizados estudos de toxicologia de desenvolvimento embrionário (estudos de determinação do intervalo e definitivos) em ratos e coelhos. Nos estudos definitivos, foram administradas doses até 30 mg/kg ou 40 mg/kg todas as semanas, duas vezes durante o período de organogénese. Luspatercept foi um produto tóxico seletivo do desenvolvimento (progenitora não afetada; feto afetado) em ratos e um produto tóxico para a mãe e para o desenvolvimento fetal (progenitora e feto afetados) em coelhos. Efeitos embrionários foram observados em ambas as espécies e incluíram reduções no número de fetos vivos e do peso dos fetos, aumentos nas reabsorções, perda pós-implantação e variações do esqueleto e, em fetos de coelhos, malformações das costelas e vértebras. Em ambas as espécies, os efeitos de luspatercept foram observados nos estudos EFD na dose mais baixa testada, 5 mg/kg, o que corresponde a uma exposição estimada em ratos e coelhos aproximadamente 2,7 e 5,5 vezes superior, respetivamente, à exposição clínica estimada.

Desenvolvimento pré e pós-natal

Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, com níveis de dose de 3, 10, ou 30 mg/kg administrados uma vez a cada 2 semanas a partir do 6.º dia de gestação (DG) até ao 20.º dia pós-natal (DPN), as descobertas adversas em todas as doses consistiram em baixo peso corporal das crias F₁ de ambos os sexos no momento do nascimento, durante a lactação e após o desmame (DPN 28); baixo peso corporal durante o período precoce de pré-acasalamento (Semanas 1 e 2) das fêmeas F₁ (adverso apenas com a dose de 30 mg/kg) e baixo peso corporal dos machos F₁ durante os períodos de pré-acasalamento, acasalamento e pós-acasalamento; e descobertas renais microscópicas em crias F₁. Além disso, os achados não adversos incluíram

amadurecimento sexual masculino atrasado com doses de 10 e 30 mg/kg. O atraso no crescimento e as descobertas renais adversas, na geração F₁, impediram a determinação de um NOAEL para a toxicidade F₁ geral e de desenvolvimento. No entanto, não se verificou qualquer efeito nos índices comportamentais, na fertilidade ou parâmetros reprodutivos em qualquer nível de dose em ambos os sexos, portanto, o NOAEL para avaliações comportamentais, fertilidade e função reprodutiva nos animais F₁ foi considerado como sendo a dose de 30 mg/kg. Luspatercept passa através da placenta de ratos e coelhos prenhes e é excretado no leite de ratos fêmeas lactantes.

Toxicidade juvenil

Num estudo em ratos juvenis, luspatercept foi administrado a partir do 7.º dia pós-natal (DPN) até ao 91.º DPN na dose de 0, 1, 3, ou 10 mg/kg. Muitas das descobertas observadas em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos adultos foram repetidas nos ratos juvenis. Estes resultados incluíam glomerulonefrite no rim, hemorragia/congestão, necrose e mineralização da glândula suprarrenal, mineralização da mucosa no estômago, baixo peso do coração, e inchaço nos membros posteriores/patas. As descobertas relacionadas com luspatercept exclusivas dos ratos juvenis incluíram atrofia tubular/ hipoplasia da medula renal, atrasos na idade média de amadurecimento sexual nos machos, efeitos no desempenho reprodutivo (índices de acasalamento mais baixos), e diminuições não adversas na densidade mineral óssea em ratos machos e fêmeas. Foram observados efeitos no desempenho reprodutivo após um período de recuperação superior a 3 meses, sugerindo um efeito permanente. Embora a reversibilidade da atrofia/hipoplasia tubular não tenha sido investigada, estes efeitos foram também considerados como irreversíveis. Efeitos adversos foram observados nos rins e no sistema reprodutor a níveis de exposição clinicamente relevantes e observados nas doses mais baixas testadas e, assim, não foi estabelecido um NOAEL. Além disso, foram observadas malignidades hematológicas em 3 de 44 ratos examinados no grupo de dose mais elevada (10 mg/kg). Todas estas observações são consideradas como potenciais riscos para os doentes pediátricos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido cítrico monoidratado (E330)
Citrato de sódio (E331)
Polissorbato 80 (E433)
Sacarose
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir
5 anos.

Após a reconstituição

Quando conservado no recipiente original, foi demonstrada a estabilidade química e física durante a utilização do medicamento reconstituído até 8 horas à temperatura ambiente ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) ou até 24 horas a $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização, antes da administração, são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder as 24 horas a 2 °C - 8 °C.

Não congelar a solução reconstituída.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Reblozyl 25 mg pó para solução injetável

Frasco para injetáveis de vidro tipo I, de 3 ml, com revestimento interior hidrofóbico, fechado com uma rolha de borracha de bromobutilo e um selo de alumínio com tampa de polipropileno amarela destacável (*flip-off*).

Reblozyl 75 mg pó para solução injetável

Frasco para injetáveis de vidro tipo I, de 3 ml, com revestimento interior hidrofóbico, fechado com uma rolha de borracha de bromobutilo e um selo de alumínio com tampa de polipropileno laranja destacável (*flip-off*).

Tamanho da embalagem: 1 frasco para injetáveis

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Reblozyl tem de ser reconstituído suavemente antes da administração. A agitação enérgica deve ser evitada.

Reconstituição do medicamento

Reblozyl é fornecido sob a forma de um pó liofilizado para reconstituição antes de utilizar. Deve ser utilizada apenas água para preparações injetáveis ao reconstituir Reblozyl.

Deve ser reconstituído o número adequado de frascos para injetáveis de Reblozyl para obter a dose pretendida. Deve ser utilizada uma seringa com graduações apropriadas para reconstituição para garantir uma dose precisa.

Devem ser seguidos os seguintes passos para reconstituição:

1. Remova a tampa colorida do frasco para injetáveis e limpe a parte superior do frasco para injetáveis com um pano embebido em álcool.
2. Reblozyl 25 mg pó para solução injetável
Adicione 0,68 ml de água para preparações injetáveis ao frasco para injetáveis através de uma seringa com graduação apropriada e com a agulha a direcionar o fluxo para o pó liofilizado. Deixe repousar durante um minuto. Cada frasco para injetáveis de dose única de 25 mg irá fornecer pelo menos 0,5 ml de 50 mg/ml de luspatercept.

Reblozyl 75 mg pó para solução injetável

Adicione 1,6 ml de água para preparações injetáveis ao frasco para injetáveis através de uma seringa com graduação apropriada e com a agulha a direcionar o fluxo para o pó liofilizado. Deixe repousar durante um minuto. Cada frasco para injetáveis de dose única de 75 mg irá fornecer pelo menos 1,5 ml de 50 mg/ml de luspatercept.

3. Deite fora a agulha e seringa utilizadas para a reconstituição. Não as utilize para injeção subcutânea.
4. Rode suavemente o frasco para injetáveis num movimento circular durante 30 segundos. Pare de rodar e deixe o frasco para injetáveis repousar numa posição vertical durante 30 segundos.
5. Inspeccione o frasco para injetáveis para verificar se existe pó não dissolvido na solução. Se observar pó não dissolvido, repita o passo 4 até que o pó esteja completamente dissolvido.
6. Inverta o frasco para injetáveis e rode suavemente numa posição invertida durante 30 segundos. Coloque novamente o frasco para injetáveis na posição vertical e deixe repousar durante 30 segundos.
7. Repita o passo 6 mais sete vezes para assegurar a reconstituição completa do material nas paredes do frasco para injetáveis.
8. Inspeccione visualmente a solução reconstituída antes da administração. Quando devidamente misturada, a solução reconstituída de Reblozyl é uma solução transparente a ligeiramente opalescente incolor a ligeiramente amarela, que é isenta de partículas estranhas visíveis. Não utilize se observar produto não dissolvido ou partículas estranhas.
9. Se a solução reconstituída não for utilizada imediatamente, consulte a secção 6.3 para condições de conservação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 de junho de 2020
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

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

Biogen MA Inc.
5000 Davis Dr
Research Triangle Park, NC
27709
Estados Unidos da América

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil

benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Deve ser apresentado um PGR atualizado até prazo acordado pelo CHMP.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes da introdução de Reblozyl em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) deve acordar, com a Autoridade Nacional Competente, qual o conteúdo e formato do programa educativo, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O TAIM deve assegurar que, em cada estado-membro no qual Reblozyl será introduzido no mercado, todos os profissionais de saúde que tenham como intenção prescrever Reblozyl devem ter acesso a um Pacote de Informações para os profissionais de saúde, que contém o seguinte:

1. Informação sobre como encontrar o RCM mais recente;
2. Lista para os profissionais de saúde;
3. Cartão do Doente (apenas para mulheres com potencial para engravidar (MPE)).

Lista para os profissionais de cuidados de saúde

A lista para os profissionais de cuidados de saúde deverá ser utilizada antes do início do tratamento, a cada administração, e a intervalos regulares durante a realização das consultas de seguimento.

A Lista para os profissionais de saúde deverá conter as seguintes mensagens-chave:

- Informações sobre estudos em animais que demonstram a toxicidade reprodutiva e embrionária/fetal de luspatercept e, portanto, a sua contra-indicação durante a gravidez.
- Lembrete com a informação de que o uso de luspatercept é contra-indicado durante a gravidez e em MPE que não utilizem métodos contraceptivos eficientes.
- Necessidade de prestar aconselhamento antes de iniciar o tratamento e de forma regular durante o tratamento, relativamente ao potencial teratogénico de luspatercept e às ações necessárias para minimizar este risco.
- Tem de ser realizado um teste de gravidez, cujos resultados negativos devem ser verificados pelo prestador de cuidados de saúde antes do início do tratamento. O teste tem de ser repetido a intervalos de tempo adequados.
- Os doentes devem utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com luspatercept.
- As mulheres não podem engravidar durante o tratamento. Caso uma mulher engravide ou queira engravidar, o uso de luspatercept deve ser descontinuado. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar contraceção altamente eficaz durante o tratamento com luspatercept e durante pelo menos 3 meses após descontinuação do tratamento com luspatercept.
- Necessidade de prestação de aconselhamento em caso de gravidez, assim como de avaliação do resultado de qualquer gravidez.
- Caso ocorra uma gravidez durante o tratamento ou durante os 3 meses posteriores à descontinuação do tratamento com luspatercept, a doente deve ser lembrada de que a gravidez deve ser comunicada aos profissionais de saúde, Autoridade Nacional Competente (ANC), e/ou à BMS através do endereço de e-mail local ou pelo website fornecido nos materiais, independentemente da observação de resultados adversos.

Cartão do Doente (apenas para MPE)

O Cartão do Doente deverá ser entregue às MPE pelo profissional de saúde aquando do início do tratamento. O profissional de saúde deverá solicitar que a MPE confirme se tem o Cartão do Doente antes de cada administração subsequente e fornecer cartões adicionais quando necessário.

O Cartão do Doente deverá conter as seguintes mensagens-chave:

- Instruções para as MPE sobre:
- É necessário obter um resultado negativo num teste de gravidez antes do início do tratamento com luspatercept em MPE.
- As MPE devem usar pelo menos um método contraceptivo altamente eficaz durante o tratamento com luspatercept e durante pelo menos 3 meses após a descontinuação do tratamento.
- Necessidade de comunicar ao médico de qualquer suspeita ou confirmação de gravidez que ocorra durante e após os 3 meses seguintes à descontinuação do tratamento.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Reblozyl 25 mg pó para solução injetável
luspatercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 25 mg de luspatercept. Após a reconstituição, cada ml de solução contém 50 mg de luspatercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico monohidratado (E330), citrato de sódio (E331), polissorbato 80 (E433), sacarose, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1452/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

REBLOZYL 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Reblozyl 25 mg pó para uso injetável
luspatercept
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Reblozyl 75 mg pó para solução injetável
luspatercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 75 mg de luspatercept. Após a reconstituição, cada ml de solução contém 50 mg de luspatercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico monohidratado (E330), citrato de sódio (E331), polissorbato 80 (E433), sacarose, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1452/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

REBLOZYL 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Reblozyl 75 mg pó para uso injetável
luspatercept
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Reblozyl 25 mg pó para solução injetável

Reblozyl 75 mg pó para solução injetável

luspatercept

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Reblozyl e para que é utilizado
2. O que tem de saber antes de tomar Reblozyl
3. Como tomar Reblozyl
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Reblozyl
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Reblozyl e para que é utilizado

Reblozyl contém a substância ativa luspatercept. É utilizado para:

Síndromes mielodisplásicas

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são um conjunto de muitas doenças do sangue e da medula óssea diferentes.

- Os glóbulos vermelhos sofrem alterações e não se desenvolvem corretamente.
- Os doentes podem apresentar vários sinais e sintomas incluindo uma contagem baixa de glóbulos vermelhos (anemia) e podem necessitar de transfusões de glóbulos vermelhos.

Reblozyl é utilizado em adultos com anemia provocada por SMD, que precisam de transfusões de glóbulos vermelhos.

Beta-talassemia

A β -talassemia é um problema de sangue que é transmitido através dos genes.

- Afeta a produção de hemoglobina.
- Os doentes podem apresentar vários sinais e sintomas incluindo uma contagem baixa de glóbulos vermelhos (anemia) e podem necessitar de transfusões de glóbulos vermelhos.

Reblozyl é utilizado para tratar a anemia em adultos com β -talassemia que poderão ou não precisar de transfusões regulares de glóbulos vermelhos.

Como funciona Reblozyl

Reblozyl melhora a capacidade do corpo para produção de glóbulos vermelhos. Os glóbulos vermelhos contêm hemoglobina, que é uma proteína que transporta o oxigénio pelo corpo. À medida que o corpo produz mais glóbulos vermelhos, o nível de hemoglobina aumenta.

Para doentes com SMD e β -talassemia com necessidade de transfusões de sangue regulares
Receber Reblozyl pode evitar ou reduzir a necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos.

- As transfusões regulares de glóbulos vermelhos podem causar níveis anormalmente elevados de ferro no sangue e em diferentes órgãos do corpo. Isto pode ser prejudicial ao longo do tempo.

Para doentes com β -talassemia sem necessidade de transfusões de sangue regulares
Receber Reblozyl pode melhorar a sua anemia ao aumentar o seu nível de hemoglobina.

2. O que precisa de saber antes de tomar Reblozyl

Não utilize Reblozyl

- se tem alergia a luspatercept ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está grávida (ver secção sobre Gravidez)
- se necessitar de tratamento para controlar a produção em massa de células sanguíneas fora da medula óssea (massas de hemopoiese extramedular, massas EMH)

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento se:

- for um doente com β -talassemia:
 - e o seu baço tiver sido removido. Pode ter um maior risco de sofrer um coágulo sanguíneo. O seu médico irá falar consigo sobre outros possíveis fatores de risco que podem aumentar o seu risco – estes incluem:
 - terapêutica de substituição hormonal ou
 - um coágulo sanguíneo anterior.
- for um doente com SMD:
 - e tiver tido um AVC ou problemas de coração ou com a circulação sanguínea. Poderá apresentar um risco maior de desenvolver um coágulo de sangue. O seu médico pode utilizar medidas preventivas ou medicamentos para reduzir as probabilidades de ter um coágulo sanguíneo.
- dores fortes nas costas que não desaparecem, dormência ou fraqueza ou perda de movimentos voluntários nas pernas, mãos ou braços, perda de controlo do intestino e da bexiga (incontinência). Podem ser sintomas de massas de hemopoiese extramedular (massas EMH) e de compressão da medula espinal.
- alguma vez teve tensão arterial elevada – isto porque Reblozyl pode aumentar a tensão arterial. A sua tensão arterial será medida antes de lhe ser administrado Reblozyl e durante o tratamento. Só receberá Reblozyl se a sua tensão arterial estiver controlada.
- tem uma afeção que afeta a força e saúde dos seus ossos (osteopenia e osteoporose). Poderá correr o risco de fraturar os seus ossos com maior facilidade.

Testes de rotina

Fará uma análise ao sangue antes de cada dose deste medicamento. Isto porque o seu médico precisa de garantir que o seu nível de hemoglobina é adequado para lhe ser administrado o tratamento.

Se tiver problemas renais, o seu médico pode realizar exames adicionais.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não é recomendado para crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Reblozyl

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez

- Não utilize este medicamento durante a gravidez e durante pelo menos 3 meses antes de engravidar. Reblozyl pode causar lesões no feto.

- O seu médico irá providenciar um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento e dar-lhe um cartão do doente.
- Se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Amamentação

- Não amamente quando utilizar este medicamento e durante 3 meses após a sua última dose. Desconhece-se se passa para o leite humano.

Contraceção

- Deve utilizar um método de contraceção eficaz durante o tratamento com Reblozyl e durante pelo menos 3 meses após a sua última dose.

Fale com o seu médico sobre os métodos contraceptivos que podem ser adequados para si enquanto estiver a utilizar este medicamento.

Fertilidade

Se for mulher, este medicamento pode provocar problemas de fertilidade. Isto poderá afetar a sua capacidade de ter um bebé. Fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir-se cansado, com tonturas ou desmaiar, enquanto utilizar Reblozyl. Se isto acontecer não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas e contacte o seu médico imediatamente.

Reblozyl contém sódio e polissorbato 80

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Polissorbato 80: Este medicamento contém 0,1 mg de polissorbato 80 em cada 25 mg/frasco para injetáveis ou 0,3 mg de polissorbato 80 em cada 75 mg/frasco para injetáveis que é equivalente a 0,2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como é administrado Reblozyl

Antes de tomar este medicamento, o seu médico ter-lhe-á feito análises ao sangue e decidido se precisa de Reblozyl.

Reblozyl será administrado por uma injeção sob a pele (subcutânea).

Quantidade administrada

A dose é baseada no seu peso em quilogramas. As injeções serão administradas por um médico, enfermeiro ou outro profissional de saúde.

- A dose inicial recomendada é de 1 mg por cada quilograma de peso corporal.
- Esta dose deve ser administrada uma vez a cada três semanas.
- O seu médico irá verificar o seu progresso e pode alterar a sua dose, se necessário.

O seu médico irá monitorizar a sua tensão arterial enquanto estiver a utilizar Reblozyl.

Síndromes mielodisplásicas

A dose única máxima é de 1,75 mg por cada quilograma de peso corporal.

Beta-talassemia

A dose única máxima é de 1,25 mg por cada quilograma de peso corporal.

Se falhar uma dose

Se falhar uma injeção de Reblozyl, ou se uma consulta for adiada, irá receber uma injeção de Reblozyl assim que possível. Em seguida, a sua dose irá continuar como prescrita – com pelo menos 3 semanas entre as doses.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico se sentir algum dos seguintes sintomas:

- dificuldade em andar ou falar, tonturas, perda de equilíbrio e coordenação, dormência ou paralisia no rosto, perna ou braço (muitas vezes num lado do corpo), visão turva. Todos estes efeitos podem ser sintomas de um AVC.
- inchaço doloroso e aperto numa perna ou num braço (coágulos sanguíneos).
- dores fortes nas costas que não desaparecem, dormência ou fraqueza ou perda de movimentos voluntários nas pernas, mãos ou braços, perda de controlo do intestino e da bexiga (incontinência). Podem ser sintomas de massas de hemopoiese extramedular (massas EMH) e de compressão da medula espinal.
- inchaço da área à volta dos olhos, rosto, lábios, boca, língua ou garganta.
- reações alérgicas.
- erupções na pele.

Outros efeitos indesejáveis incluem:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- tosse.
- dificuldade em respirar ou falta de ar.
- inchaço das pernas ou das mãos.
- tensão arterial elevada sem sintomas ou associada a dor de cabeça.
- infeção do trato respiratório superior.
- gripe ou sintomas tipo gripe.
- tonturas, dor de cabeça.
- diarreia, sensação de enjoo (náuseas).
- dor de barriga.
- dor nas costas, dor nas articulações ou dor nos ossos.
- sensação de cansaço ou fraqueza.
- dificuldade em adormecer ou em permanecer a dormir.
- alterações nos resultados das análises ao sangue (aumento das enzimas do fígado, aumento da creatinina no sangue). Estes poderão ser sinais de problemas de fígado ou renais.
- câibras, tonturas, batimento cardíaco irregular, confusão mental. Estes poderão ser sintomas de que certos minerais se encontram em demasia ou em quantidade insuficiente no seu organismo (alterações eletrolíticas).

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infeção das vias respiratórias.
- desmaio, sensação de vertigem, sensação de confusão.
- vontade reduzida de comer.
- dores de barriga.
- fratura dos ossos devido a traumatismo.

- dores nos músculos.
- dor no peito.
- redução da força muscular.
- pequenas manchas redondas vermelhas/arroxeadas.
- formação de nódulos negros com facilidade, sangrar do nariz ou das gengivas.
- dor de cabeça intensa num dos lados da cabeça.
- batimento cardíaco demasiado rápido (taquicardia).
- vermelhidão, queimadura e dor no local da injeção (reações no local da injeção) ou pele inchada e com comichão (eritema no local de injeção).
- os rins não funcionam bem.
- transpiração em quantidades superiores ao habitual.
- nível elevado de ácido úrico no sangue (mostrado nas análises).
- quantidade insuficiente de fluidos no seu corpo (desidratação).
- infeção do trato urinário.
- urina espumosa. Isto poderá ser um sinal de um excesso de proteína na sua urina (proteinúria e albuminúria).
- falta de ar ao fazer exercício físico ou quando está deitado. Isto poderá ser um sinal de insuficiência cardíaca.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Reblozyl

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da embalagem exterior e no frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frascos para injetáveis por abrir: Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após a primeira abertura e reconstituição, Reblozyl deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, quando conservado na embalagem original o medicamento reconstituído pode ser armazenado até 8 horas à temperatura ambiente (≤ 25 °C) ou até 24 horas a 2 °C – 8 °C.

Não congelar a solução reconstituída.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Reblozyl

- A substância ativa é luspatercept. Cada frasco para injetáveis contém 25 mg ou 75 mg de luspatercept. Após a reconstituição, cada ml de solução contém 50 mg luspatercept.
- Os outros ingredientes são ácido cítrico monoidratado (E330), citrato de sódio (E331), polissorbato 80 (E433), sacarose, ácido clorídrico (para ajuste do pH) e hidróxido de sódio (para ajuste do pH). Ver secção 2 - Reblozyl contém sódio e polissorbato 80.

Qual o aspeto de Reblozyl e conteúdo da embalagem

Reblozyl é um pó para solução injetável (pó para injetável) branco a esbranquiçado. Reblozyl é fornecido em frascos para injetáveis de vidro que contêm 25 mg ou 75 mg de luspatercept.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da Internet sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.

Conservação do produto

Frasco para injetáveis por abrir

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Solução reconstituída

Quando conservado na embalagem original, foi demonstrada a estabilidade química e física da utilização do medicamento reconstituído até 8 horas à temperatura ambiente (≤ 25 °C) ou até 24 horas a 2 °C - 8 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização, antes da administração, são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder as 24 horas a 2 °C - 8 °C.

Não congelar a solução reconstituída.

Cálculo da dose

A dose total, de acordo com o peso do doente (kg), pode ser calculada como se segue:

Total da dose (mg) = Nível de dose (mg/kg) x peso doente (kg) a cada três semanas.

Instruções de reconstituição

Reblozyl é fornecido sob a forma de um pó liofilizado para ser reconstituído com água para preparações injetáveis. Tem de ser utilizada uma seringa com graduações apropriadas para reconstituição para garantir uma dose precisa. Consulte a Tabela 1.

Tabela 1: Tabela de reconstituição de Reblozyl

Dosagem	Quantidade de água para preparações injetáveis necessária para reconstituição	Concentração pós-reconstituição (valor nominal)
Frasco para injetáveis de 25 mg	0,68 ml	50 mg/ml (0,5 ml)
Frasco para injetáveis de 75 mg	1,6 ml	50 mg/ml (1,5 ml)

1. Remova a tampa colorida do frasco para injetáveis e limpe a parte superior do frasco para injetáveis com um pano embebido em álcool.
2. Adicione água para preparações injetáveis ao frasco através de uma seringa com graduação apropriada e com a agulha a direcionar o fluxo para o pó liofilizado. Deixe repousar durante um minuto.
3. Deite fora a agulha e seringa utilizadas para a reconstituição. Não as utilize para injeção subcutânea.
4. Rode suavemente o frasco para injetáveis num movimento circular durante 30 segundos. Pare de rodar e deixe o frasco para injetáveis repousar numa posição vertical durante 30 segundos.
5. Inspeccione o frasco para injetáveis para verificar se existe pó não dissolvido na solução. Se observar pó não dissolvido, repita o passo 4 até que o pó esteja completamente dissolvido.
6. Inverta o frasco para injetáveis e rode suavemente numa posição invertida durante 30 segundos. Coloque novamente o frasco para injetáveis na posição vertical e deixe repousar durante 30 segundos.
7. Repita o passo 6 mais sete vezes para assegurar a reconstituição completa do material nas paredes do frasco para injetáveis.
8. Inspeccione visualmente a solução reconstituída antes da administração. Quando devidamente misturada, a solução reconstituída de Reblozyl é uma solução transparente a ligeiramente opalescente incolor a ligeiramente amarela, que é isenta de partículas estranhas visíveis. Não utilize se observar produto não dissolvido ou partículas estranhas.
9. Se a solução reconstituída não for utilizada imediatamente, consulte a secção *Condições de conservação* acima.

Modo de administração

Se a solução reconstituída de Reblozyl tiver sido refrigerada, deve ser retirada do frigorífico 15-30 minutos antes da injeção para permitir que atinja a temperatura ambiente. Isto tornará a injeção mais confortável.

O volume máximo recomendado do medicamento por local de injeção é 1,2 ml. Se for necessário mais que 1,2 ml, o volume total de Reblozyl deve ser dividido em injeções separadas de volume semelhante e administrado em locais separados, utilizando a mesma localização anatômica, mas em lados opostos do corpo. Reconstitua o número adequado de frascos para injetáveis de Reblozyl para obter a dose pretendida.

Injete Reblozyl por via subcutânea na parte superior do braço, coxa ou no abdómen.

Se forem necessárias várias injeções, utilize uma nova seringa e agulha para cada injeção subcutânea. Deite fora qualquer porção não utilizada. Não administre mais de uma dose a partir de um frasco para injetáveis.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.