

REBLOZYL®  
(luspatercepte)

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

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE



**REBLOZYL®**  
**(luspatercepte)**

**APRESENTAÇÕES**

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

**USO SUBCUTÂNEO**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

REBLOZYL (luspatercepte) 25 mg:

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

REBLOZYL (luspatercepte) 75 mg:

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

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

- **Síndromes Mielodisplásicas (SMD)**

REBLOZYL (luspatercepte) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com anemia dependente de transfusão devido a síndromes mielodisplásicas (SMD) de risco muito baixo a intermediário com sideroblastos em anel e que sejam refratários, intolerantes ou ineligíveis para tratamento com agente estimulante da eritropoiese (ESA).<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CID 10D46 - Síndromes mielodisplásicas

- **Beta-Talassemia**

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

<sup>2</sup> CID 10D56.1 – talassemia beta

**Limitações de Uso:**

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

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

### **Síndromes Mielodisplásicas**

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

Um total de 229 pacientes adultos foram randomizados para receber REBLOZYL (luspatercepte) (n=153) ou placebo (n=76) 1 mg/kg via subcutânea a cada 3 semanas. Todos os pacientes foram elegíveis para receber o melhor cuidado de suporte, incluindo transfusões de sangue (glóbulos vermelhos), agentes quelantes de ferro, uso de antibiótico, terapia antiviral e antifúngica e/ou suporte nutricional, conforme necessário.

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

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

A Tabela 1 resume os dados demográficos basais e as características relacionadas à doença do estudo MEDALIST.

Tabela 1: Características Basais Demográficas e da Doença do Estudo MEDALIST

Características Demográficas e da Doença	REBLOZYL (luspatercepte) (N=153)	Placebo (N=76)
<b>Dados demográficos</b>		
<b>Idade<sup>a</sup> (anos) Mediana (Mín, Máx)</b>	71 (40, 95)	72 (26, 91)
<b>Categorias Etárias, n (%)</b>		
<64 anos	29 (19,0)	16 (21,1)
65-74 anos	72 (47,1)	29 (38,2)
≥75	52 (34,0)	31 (40,8)
<b>Sexo, n (%)</b>		
Masculino	94 (61,4)	50 (65,8)
Feminino	59 (38,6)	26 (34,2)
<b>Raça, n (%)</b>		
Negra ou Afro-americana	1 (0,7)	0 (0,0)
Branca	107 (69,9)	51 (67,1)
Não Coletada ou Reportada	44 (28,8)	24 (31,6)
Outros	1 (0,7)	1 (1,3)
<b>Características da Doença</b>		
<b>Tempo Desde o Diagnóstico Original de SMD<sup>b</sup> (meses)</b>		
Média (DP)	57,8 (56,59)	52,7 (42,29)
Mediana (Mín, Máx)	44,0 (3, 421)	36,1 (4, 193)
<b>Categorias da EPO sérica (U/L)<sup>c</sup>, n (%)</b>		
<100	51 (33,3)	31 (40,1)
100 a <200	37 (24,2)	19 (25,0)
200 a 500	43 (28,1)	15 (19,7)
>500	21 (13,7)	11 (14,5)
Ausente	1 (0,7)	0 (0,0)
<b>Classificação da SMD, n (%)</b>		
RARS da SMD	7 (4,6)	2 (2,6)
RCMD-RS da SMD	145 (94,8)	74 (97,4)
Outro <sup>d</sup>	1 (0,7)	0
<b>Classificação do IPSS-R</b>		
<b>Categoria de Risco, n (%)</b>		
Muito Baixo, Baixo	127 (83,0)	63 (82,9)
Muito Baixo	18 (11,8)	6 (7,9)
Baixo	109 (71,2)	57 (75,0)
Intermediário	25 (16,3)	13 (17,1)
Elevado	1 (0,7)	0
<b>Estado de Desempenho ECOG, n (%)</b>		
0	54 (35,3)	33 (43,4)
1	91 (59,5)	32 (42,1)
2	8 (5,2)	11 (14,5)

<b>Transfusões de Sangue (RBC)/Categorias 8 Semanas, n (%) Semanas 1-16</b>		
≥ 6 unidades	66 (43,1)	33 (43,4)
< 6 unidades	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 e < 6 unidades	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 unidades	46 (30,1)	20 (26,3)

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

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

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

<sup>c</sup> De acordo com os critérios da OMS 2008

<sup>d</sup> SMD-RS e displasia de múltiplas linhagens diagnosticadas localmente

A eficácia foi estabelecida com base na proporção de pacientes que ficaram Independentes de Transfusão de Sangue (RBC-TI), ou seja, ausência de qualquer transfusão de sangue durante qualquer período de 56 dias consecutivos (8 semanas) ao longo das primeiras 24 semanas de tratamento, conforme os resultados de eficácia evidenciados na Tabela 2:

**Tabela 2: Resultados de Eficácia no MEDALIST**

<b>Desfecho</b>	<b>REBLOZYL (luspatercepte) N=153</b>	<b>Placebo N=76</b>	<b>Diferença de Risco (IC de 95%)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>RBC-TI ≥8 semanas, n (%) Semanas 1-24</b>	58 (37,9)	10 (13,2)	24,56 (14,48; 34,64)	< 0,0001
<b>RBC-TI ≥12 semanas, n (%) Semanas 1-24</b>	43 (28,1)	6 (7,9)	20,00 (10,92; 29,08)	0,0002
<b>Semanas 1-48</b>	51 (33,3)	9 (11,8)	21,37 (11,23; 31,51)	0,0003

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

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

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

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

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

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

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

### **Beta-Talassemia**

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

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

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

As Tabelas 3 e 4 resumem as Características Demográficas e da Doença do Paciente no estudo BELIEVE.

<b>Tabela 3: Dados Demográficos Basais do Paciente no estudo BELIEVE</b>		
<b>Característica Demográfica</b>	<b>REBLOZYL (luspatercepte) (N = 224)</b>	<b>Placebo (N = 112)</b>
Idade (anos) <sup>a</sup>		
Mediana (Mín, Máx)	30,0 (18, 66)	30,0 (18,59)
Categoria Etária (Anos), n (%)		
≤32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 a ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Sexo, n (%)		
Masculino	92 (41,1)	49 (43,8)
Feminino	132 (58,9)	63 (56,3)
Raça, n (%)		
Asiática	81 (36,2)	36 (32,1)
Negra ou Afro-americana	1 (0,4)	0
Branca	122 (54,5)	60 (53,6)
Não Coletada ou Reportada	5 (2,2)	5 (4,5)
Outros	15 (6,7)	11 (9,8)
Região, n (%)		
América do Norte e Europa	100 (44,6)	51 (45,5)
Oriente Médio e Norte da África	52 (23,2)	26 (23,2)
Ásia Pacífico	72 (32,1)	35 (31,3)

Tabela 4: Características Basais da Doença no estudo BELIEVE

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

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

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

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



Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 5.

**Tabela 5: Resultados de Eficácia no estudo BELIEVE**

<b>Desfecho</b>	<b>REBLOZYL (luspatercepte) N= 224</b>	<b>Placebo N =112</b>	<b>Diferença de Risco (IC 95%)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>≥ 33% de redução a partir do período basal na carga de transfusão de sangue com uma redução de pelo menos 2 unidades por 12 semanas consecutivas, n (%)</b>				
Desfecho primário- Semanas 13 - 24	47 (21,0)	5 (4,5)	16,5 (9,9, 23,1)	<0,0001
Semanas 37 - 48	44 (19,6)	4 (3,6)	16,1 (9,8; 22,4)	<0,0001
Quaisquer 12 semanas consecutivas*	173 (77,2)	39 (34,8)	42,4 (32,0, 52,7)	<0,0001
Quaisquer 24 semanas consecutivas*	116 (51,8)	3 (2,7)	49,2 (42,0, 56,4)	< 0,0001
<b>≥ 50% de redução desde o período basal na carga de transfusão de sangue com uma redução de pelo menos 2 unidades por 12 semanas consecutivas, n (%)</b>				
Semanas 13 - 24	16 (7,1)	2 (1,8)	5,4 (1,2, 9,5)	0,0402
Semanas 37 - 48	23 (10,3)	1 (0,9)	9,4 (5,0; 13,7)	0,0017
Quaisquer 12 semanas consecutivas*	112 (50,0)	9 (8,0)	41,9 (33,6, 50,1)	< 0,0001
Quaisquer 24 semanas consecutivas*	53 (23,7)	1 (0,9)	22,8 (16,9, 28,6)	< 0,0001

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

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

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

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

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS**

##### **Mecanismo de Ação**

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

Nos modelos de camundongo de SMD e beta-talassemia, luspatercepte diminuiu a sinalização de Smad2/3, reduziu a hiperplasia eritroide, potencializou a maturação eritroide, aumentou a hemoglobina e aumentou o número de glóbulos vermelhos no sangue. Nos modelos de camundongo de beta-talassemia, luspatercepte também melhorou a qualidade dos eritrócitos, conforme demonstrado pelo aumento de sua vida útil e redução de anomalias morfológicas e hemólise.

##### **Eletrofisiologia Cardíaca**

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

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

##### **Resposta da Hemoglobina**

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

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

### **PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

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

#### **Absorção**

Em voluntários saudáveis e pacientes, luspatercepte foi absorvido lentamente após a administração SC, com a  $C_{max}$  sérica observada em aproximadamente 7 dias após a dose entre todos os intervalos de doses, SMD (0,125-1,75 mg/kg) e beta-talassemia (0,2-1,25 mg/kg). A análise da farmacocinética populacional sugere que a absorção de luspatercepte na circulação é linear no intervalo de doses estudadas e a absorção não é significativamente afetada pela localização da administração via SC (parte superior do braço, coxa ou abdômen).

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

#### **Distribuição**

Nas doses recomendadas, o volume de distribuição aparente médio foi 9,68 L para os pacientes que apresentam SMD e 7,08 L para os pacientes que apresentam beta-talassemia.

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

#### **Metabolismo**

Não foram realizados estudos de metabolismo. É esperado que luspatercepte seja catabolizado em aminoácidos pelo processo geral de degradação proteica.

#### **Excreção e Eliminação**

---

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

Nas doses recomendadas, o clearance aparente total médio foi 0,516 L/dia para os pacientes que apresentam SMD e 0,437 L/dia para os pacientes que apresentam beta-talassemia. O clearance foi independente da dose ou do tempo. O tempo médio de meia-vida foi aproximadamente 13 dias para os pacientes que apresentam SMD e 11 dias para os pacientes que apresentam beta-talassemia.

### **Farmacocinética em Crianças**

A farmacocinética de luspatercepte em crianças não foi avaliada.

### **Farmacocinética em Idosos**

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

### **Farmacocinética na Insuficiência Renal**

A análise da farmacocinética populacional para luspatercepte incluía pacientes que apresentavam função renal normal (eGFR  $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 315), insuficiência renal leve (eGFR 60 a 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=171) ou insuficiência renal moderada (eGFR 30 a 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=59). Não foi encontrada diferença clinicamente significativa na  $C_{max}$  e na AUC no estado de equilíbrio médio entre os grupos de função renal.

Os dados farmacocinéticos não estão disponíveis para os pacientes que apresentam insuficiência renal grave (eGFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou doença renal em estágio terminal.

### **Farmacocinética no Comprometimento Hepático**

A análise da farmacocinética populacional para luspatercepte incluía pacientes que apresentavam função hepática normal (bilirrubina [BIL] total, alanina transaminase [ALT] e aspartato transaminase [AST]  $\leq$  limite superior da normalidade [LSN]; n = 207), comprometimento hepático leve (BIL > 1 – 1,5 x LSN ou ALT ou AST > LSN; n=160), comprometimento hepático moderado (BIL > 1,5 – 3 x LSN, qualquer ALT ou AST; n=138) ou comprometimento hepático grave (BIL > 3 x LSN, qualquer ALT ou AST; n = 40), conforme definido pelos critérios do Instituto Nacional do Câncer-Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG). Não foram observados efeitos das categorias de função hepática do NCI-ODWG, enzimas hepáticas elevadas (ALT ou AST, até 3 x LSN) e bilirrubina total elevada (4 – 246  $\mu$ mol/L) sobre o clearance de luspatercepte.

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

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

### **Outros Fatores Intrínsecos**

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

As seguintes características basais da doença não tiveram efeito clinicamente significativo sobre o clearance de luspatercepte: nível de eritropoietina sérica, carga de transfusão de sangue (RBC), SMD com sideroblastos em anel, genótipo da beta-talassemia ( $\beta^0/\beta^0$  vs. não  $\beta^0/\beta^0$ ) e esplenectomia.

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

### **DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA**

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

### **Toxicidade de Dose Única e Repetida**

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

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

### **Fertilidade e Desenvolvimento Embrionário Inicial**

Em um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos, luspatercepte foi administrado a fêmeas antes do acasalamento e durante a gestação inicial. Houve reduções significativas no número médio de corpos lúteos, implantações e embriões viáveis em exposições semelhantes à exposição clínica. Os efeitos sobre a fertilidade em ratas fêmeas foram reversíveis

após um período de recuperação de 14 semanas (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Fertilidade**).

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

### **Desenvolvimento Embriofetal**

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

Foram realizados estudos de toxicologia no desenvolvimento embriofetal (estudos de determinação de intervalo e definitivos) em ratas Sprague Dawley e coelhas Brancas da Nova Zelândia prenhes. Nos estudos definitivos, doses de até 30 mg/kg ou 40 mg/kg semanalmente foram administradas duas vezes durante o período de organogênese. O luspatercepte foi um tóxico seletivo para o desenvolvimento (mãe não afetada; feto afetado) nos ratos e tóxico materno para o desenvolvimento fetal (coelha e feto afetados) nos coelhos. Os efeitos em ambas as espécies incluíam reduções nos números de fetos vivos e pesos corporais fetais e aumentos nas reabsorções, perda pós-implantação e variações esqueléticas.

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

### **Desenvolvimento Pré e Pós-natal**

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

comportamentais, a fertilidade ou os parâmetros reprodutivos em qualquer dose em qualquer sexo; portanto, o NOAEL para as avaliações comportamentais, de fertilidade e de função reprodutiva nos animais F1 foi considerado 30 mg/kg/dose (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Lactação**).

### **Toxicidade Juvenil**

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

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

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

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer excipientes.

Este medicamento é contra-indicado para mulheres grávidas.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Eventos Tromboembólicos**

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

### **Massa hematopoiética extramedular (HEM)**

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

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

### **Pressão Arterial Aumentada**

Em estudos clínicos controlados em pacientes adultos com SMD e beta-talassemia, os pacientes tratados com REBLOZYL (luspatercepte) apresentaram um aumento médio na pressão arterial sistólica e diastólica de 5mm Hg do período basal, não observado no placebo. Em pacientes com beta-talassemia, a hipertensão foi reportada como uma reação adversa em 8,1% dos pacientes tratados com REBLOZYL (luspatercepte) e em 2,8% dos pacientes que receberam placebo. Em pacientes com SMD, a hipertensão foi relatada como uma reação adversa em 8,5% dos pacientes tratados com REBLOZYL (luspatercepte) e em 7,9% dos pacientes que receberam placebo.

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

### **Risco embriofetal**

Toxicidade embriofetal: Não há dados disponíveis em humanos para informar o risco associado à droga; no entanto, com base nos achados em animais, REBLOZYL (luspatercepte) pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida. Nos estudos de reprodução animal, a administração de luspatercepte em ratas e coelhas prenhes resultou em efeitos que incluem aumento da perda pós-implantação, reduções nos números de fetos vivos e aumento na incidência de variações esqueléticas. As mulheres grávidas devem ser aconselhadas sobre o potencial risco para o feto e as mulheres férteis devem ser orientadas a utilizar métodos de contracepção eficazes durante o tratamento e por, pelo menos, 3 meses após a última dose.



## **Gravidez**

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

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

## **Categoria de Risco na Gravidez: C**

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

## **Lactação**

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

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

## **Fertilidade**

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

Em um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce em ratos, houve reduções significativas nos números médios de corpos lúteos, implantações e embriões viáveis em fêmeas tratadas com luspatercepte. Não houve efeito sobre os parâmetros de acasalamento, fertilidade ou ninhada quando machos tratados com luspatercepte acasalaram com fêmeas não tratadas. Os

efeitos sobre a fertilidade em ratas fêmeas foram reversíveis após um período de recuperação de 14 semanas. Com base nos achados em animais, a fertilidade feminina pode ser comprometida com luspatercepte (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Dados de Segurança Pré-Clínica**).

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

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

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

### **6.1 Interações Medicamentosas/Exames Laboratoriais**

Nenhuma interação conhecida.

### **6.2 Outras formas de interação**

Nenhuma interação conhecida.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

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

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

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

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

**Após preparo, utilizar o produto imediatamente.**

### **Propriedades organolépticas e físicas**

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

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

### **Posologia**

#### **Síndromes Mielodisplásicas e Beta-Talassemia**

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

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

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

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

### **Aumentos da Dose Durante o Tratamento**

#### **Síndromes mielodisplásicas**

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

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

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

#### **Beta-Talassemia**

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

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

## Redução da dose e atraso de dose

### Síndromes Mielodisplásicas e Beta-Talassemia

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

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

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

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

**Tabela 6: Reduções de dose para SMD**

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

**Tabela 7: Reduções de dose para Beta-talassemia**

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

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

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

### Recomendações para Continuação e Descontinuação

É recomendado que o paciente continue o tratamento enquanto o benefício clínico for observado. Se o paciente tiver apresentado uma resposta seguida de uma falta ou perda da resposta ao REBLOZYL (luspatercepte), uma busca por fatores causais deve ser iniciada (por exemplo, um

evento de sangramento). Se as causas típicas de falta ou perda de resposta hematológica forem excluídas, siga as recomendações de administração para o tratamento de pacientes que apresentam resposta insuficiente à terapia com REBLOZYL (luspatercepte) (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Aumentos da Dose durante o Tratamento**).

Se outra causa não for encontrada, descontinue REBLOZYL (luspatercepte) se o paciente não apresentar benefício clínico após 9 semanas de tratamento (administração de 3 doses) na dose máxima, vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Aumentos da Dose durante o Tratamento**).

### **Pacientes com Beta-talassemia dependente de transfusão**

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

### **Populações especiais**

#### **População Pediátrica**

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

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

#### **Idosos**

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

#### **Comprometimento renal**

Não é recomendado o ajuste da dose inicial em pacientes que apresentam insuficiência renal leve a moderada (eGFR <90 e  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Não pode ser feita recomendação de dose para pacientes que apresentam eGFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> devido à falta de dados clínicos.

Pacientes que apresentam insuficiência renal severa (eGFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) foram excluídos dos estudos clínicos (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética na Insuficiência Renal**).

#### **Comprometimento hepático**

Não é necessário o ajuste da dose inicial em pacientes que apresentam bilirrubina total > limite superior da normalidade (LSN) e/ou alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) <3 x LSN (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). Não pode ser feita

recomendação de dose específica para pacientes que apresentam ALT ou ASL  $\geq 3 \times$  LSN ou lesão hepática CTCAE Grau  $\geq 3$  devido à falta de dados.

Pacientes que apresentam lesões hepáticas CTCAE (Critérios de Terminologia Comuns do Instituto Nacional do Câncer para Eventos Adversos) Grau  $\geq 3$  não foram incluídos nos estudos clínicos (vide

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética na Insuficiência Hepática).

#### Método de administração

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

#### Reconstituição do produto e administração

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

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

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

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

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

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

### Instruções de Reconstituição

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

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

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

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

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### 9. REAÇÕES ADVERSAS

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

### Síndromes mielodisplásicas

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

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

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

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

**Tabela 8: Reações adversas reportadas em  $\geq 5\%$  dos pacientes com SMD tratados com REBLOZYL (luspatercepte):**

Reação Adversa	Frequência	REBLOZYL (luspatercepte) (N=153)		Placebo (N=76)	
		Todos os Graus n (%)	Grau <sup>a</sup> 3 n (%)	Todos os Graus n (%)	Grau <sup>a</sup> 3 n (%)
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>					
Fadiga	Muito Comum	41 (27)	7 (5)	10 (13)	2 (3)
Astenia	Muito Comum	31 (20)	4 (3)	9 (12)	0 (0)
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>					
Diarreia	Muito Comum	34 (22)	0 (0)	7 (9)	0 (0)



Náuseas <sup>b</sup>	Muito Comum	31 (20)	1 (1)	6 (8)	0 (0)
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>					
Tontura	Muito Comum	30 (20)	0 (0)	4 (5)	0 (0)
Cefaleia	Muito Comum	24 (16)	1 (1)	5 (7)	0 (0)
Síncope/pré-síncope	Comum	10 (7)	7 (5)	1 (1)	1 (1)
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo</b>					
Dorsalgia <sup>b</sup>	Muito Comum	29 (19)	3 (2)	5 (7)	0 (0)
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>					
Dispneia <sup>b</sup>	Muito Comum	23 (15)	1 (1)	5 (7)	0 (0)
<b>Infecções e infestações</b>					
Bronquite <sup>b</sup>	Muito Comum	17 (11)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Infecção do trato urinário <sup>b</sup>	Muito Comum	17 (11)	2 (1)	4 (5)	3 (4)
Infecção de vias aéreas superiores	Muito Comum	15 (10)	1 (1)	3 (4)	0 (0)
Gripe	Comum	10 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Distúrbios vasculares</b>					
Hipertensão <sup>c</sup>	Comum	13 (9)	5 (3)	7 (9)	3 (4)
<b>Distúrbios do ouvido e labirinto</b>					
Vertigem + vertigem posicional	Comum	9 (6)	0 (0)	1 (1)	1 (1)

<sup>a</sup>Todos os dados incluídos são para eventos Grau 3. Não houve eventos Grau 4.

<sup>b</sup>Pelo menos 1 evento foi reportado como grave.

<sup>c</sup>Termos preferidos para hipertensão: Hipertensão essencial, hipertensão e crise hipertensiva.

Outras reações adversas reportadas em menos de 5% dos pacientes com SMD recebendo REBLOZYL (Iuspatercepte) incluíam reações no local da injeção e hipersensibilidade.

### Beta-Talassemia

No momento da análise primária do estudo BELIEVE, a duração mediana do tratamento no grupo com REBLOZYL (Iuspatercepte) era semelhante entre REBLOZYL (Iuspatercepte) e placebo (63,3

semanas vs. 62,1 semanas, respectivamente). De acordo com o protocolo, os pacientes (nos braços luspatercepte e placebo) deveriam permanecer recebendo a terapia por pelo menos 48 semanas.

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

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

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

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

**Tabela 9: Reações adversas reportadas em  $\geq 5\%$  dos pacientes com Beta-Talassemia tratados com REBLOZYL (luspatercepte):**

Reação Adversa	Frequência	REBLOZYL (luspatercepte) (N=223)		Placebo (N=109)	
		Todos os Graus <sup>a</sup> n (%)	Grau 3/4 n (%)	Todos os Graus n (%)	Grau 3/4 n (%)
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo</b>					
Dor Óssea	Muito Comum	44 (20)	3 (1)	9 (8)	0 (0)
Artralgia	Muito Comum	43 (19)	0 (0)	13 (12)	0 (0)
<b>Infecções e infestações</b>					
Gripe	Comum	19 (9)	0 (0)	6 (6)	0 (0)
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>					

Cefaleia	Muito Comum	58 (26)	1 (<1)	26 (24)	1 (1)
Tontura	Muito Comum	25 (11)	0 (0)	5 (5)	0 (0)
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>					
Fadiga	Muito Comum	30 (14)	0 (0)	14 (13)	0 (0)
Astenia	Muito Comum	22 (10)	0 (0)	11 (10)	0 (0)
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>					
Diarreia	Muito Comum	27 (12)	1 (<1)	11 (10)	0 (0)
Náuseas	Muito Comum	20 (9)	0 (0)	6 (6)	0 (0)
<b>Distúrbios vasculares</b>					
Hipertensão <sup>b</sup>	Comum	18 (8)	4 (2)	3 (3)	0 (0)
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>					
Hiperuricemia	Comum	16 (7)	6 (3) <sup>c</sup>	0 (0)	0 (0)

<sup>a</sup> Nenhum dos eventos foi reportado como grave.

<sup>b</sup> Termos preferidos para hipertensão: Hipertensão essencial, hipertensão, crise hipertensiva.

<sup>c</sup> O único evento Grau 4 foi hiperuricemia (n=4 de 6).

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

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

### Resumo do Perfil de Segurança

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

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

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

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

### **Descrição de reações adversas selecionadas e outras**

Reações de hipersensibilidade (incluindo edema palpebral, hipersensibilidade ao luspatercepte, inchaço facial, edema periorbital, hipersensibilidade, edema de face, angioedema, inchaço labial e erupção) foram reportadas em 4,5% (SMD 4,6%, beta-talassemia 4,5%) dos pacientes nos estudos clínicos pivotais em SMD e beta-talassemia. Nos estudos clínicos, todos os eventos seguiram o Critério Comum de Terminologia para Eventos Adversos (CTCAE) Grau 1-2 e não graves.

Reações no local da injeção (incluindo eritema, prurido, inchaço e *rash* no local da injeção) foram reportadas em 2,9% (SMD 3,9%, beta-talassemia 2,2%) dos pacientes tratados com luspatercepte e 1,1% dos pacientes tratados com placebo nos estudos clínicos pivotais em SMD e beta-talassemia. Nos estudos clínicos, todos os eventos foram CTCAE Grau 1 e não graves.

### **IMUNOGENICIDADE**

Dos 260 pacientes com SMD que foram tratados com luspatercepte e avaliados quanto à presença de anticorpos antiluspatercepte, 23 pacientes (8,9%) apresentaram resultado positivo para anticorpos antiluspatercepte decorrentes do tratamento, incluindo 9 (3,5%) pacientes que apresentavam anticorpos neutralizantes.

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

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

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

## 10. SUPERDOSAGEM

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

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

## 11. REFERÊNCIAS

- Fenaux, P. et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med 2020;382:140-51. DOI: 10.1056/NEJMoa1908892
- Cappellini, M.D. et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. N Engl J Med 2020;382:1219-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1910182

## DIZERES LEGAIS

Reg. MS – 1.0180.0411

Responsável Técnico:

Tais Helena Daronco Conti

CRF-SP nº 35.315

Fabricado por:

Patheon Italia S.P.A

Monza, Itália

Embalado por (Embalagem secundária):

Enestia Belgium N.V.

Hamont-achel, Limburg, Bélgica

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

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

CNPJ 56.998.982/0001-07

**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/06/2023.**



REBLOZYL\_VPS\_v07\_09012023

## Histórico de alteração para a bula

## REBLOZYL

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

30/06/2023	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2023	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2023	Bula do Profissional da Saúde 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VP/VPS	25 mg e 75 mg
------------	---	---	------------	---	---	------------	--	--------	---------------