

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Reblozyl 25 mg polvere per soluzione iniettabile  
Reblozyl 75 mg polvere per soluzione iniettabile

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Reblozyl 25 mg polvere per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 25 mg di luspatercept. Dopo la ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 50 mg di luspatercept.

### Reblozyl 75 mg polvere per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 75 mg di luspatercept. Dopo la ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 50 mg di luspatercept.

Luspatercept è prodotto nelle cellule dell'ovaio del criceto cinese (CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per soluzione iniettabile (polvere per preparazione iniettabile).

Polvere liofilizzata di colore da bianco a biancastro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Reblozyl è indicato per il trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente dovuta a sindrome mielodisplastica (SMD) a rischio molto basso, basso e intermedio, che presentano sideroblasti ad anello con risposta insoddisfacente o non idonei a terapia basata su eritropoietina (vedere paragrafo 5.1).

Reblozyl è indicato per il trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente, associata a beta-talassemia (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con Reblozyl deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento delle malattie ematologiche.

### Posologia

Prima di ogni somministrazione di Reblozyl, deve essere valutato il livello di emoglobina (Hb) dei pazienti. Ai fini del dosaggio, in caso di trasfusione di globuli rossi (RBC) prima della somministrazione, si deve considerare il livello di Hb pre-trasfusione.

#### *Sindromi mielodisplastiche*

La dose iniziale raccomandata di Reblozyl è di 1,0 mg/kg somministrata una volta ogni 3 settimane.

Nei pazienti che non sono liberi da trasfusioni di RBC dopo almeno 2 dosi consecutive alla dose iniziale di 1,0 mg/kg, la dose deve essere aumentata a 1,33 mg/kg. Se i pazienti non sono liberi da trasfusioni di RBC dopo almeno 2 dosi consecutive al livello di dosaggio di 1,33 mg/kg, la dose deve essere aumentata a 1,75 mg/kg. L'aumento della dose non deve avvenire con una frequenza maggiore di una volta ogni 6 settimane (2 somministrazioni) e non deve superare la dose massima di 1,75 mg/kg ogni 3 settimane. La dose non deve essere aumentata immediatamente dopo una somministrazione ritardata. Per i pazienti con un livello di Hb pre-dose >9 g/dl e non ancora indipendenti da trasfusione, può essere necessario un aumento della dose a discrezione del medico; non si può tuttavia escludere il rischio di un aumento di Hb oltre la soglia target con trasfusione concomitante.

Se un paziente perde la risposta (ovvero l'indipendenza da trasfusione), la dose deve essere aumentata di un livello di dosaggio.

#### *$\beta$ -talassemia*

La dose iniziale raccomandata di Reblozyl è di 1,0 mg/kg somministrata una volta ogni 3 settimane.

Nei pazienti che non ottengono una risposta, definita come riduzione del carico trasfusionale di RBC di almeno un terzo dopo  $\geq 2$  dosi consecutive (6 settimane), alla dose iniziale di 1,0 mg/kg, la dose deve essere aumentata a 1,25 mg/kg. La dose non deve essere aumentata oltre la dose massima di 1,25 mg/kg ogni 3 settimane.

Se un paziente perde la risposta (se il carico trasfusionale di RBC aumenta nuovamente dopo la risposta iniziale) la dose deve essere aumentata di un livello di dosaggio.

#### *SMD e $\beta$ -talassemia*

##### Riduzione della dose e ritardo nella somministrazione della dose

In caso di aumento di Hb >2 g/dl entro 3 settimane di trattamento con luspatercept in assenza di trasfusione, la dose di Reblozyl deve essere ridotta di un livello di dosaggio.

Se l'Hb è  $\geq 11,5$  g/dl in assenza di trasfusioni per almeno 3 settimane, la dose deve essere ritardata fino a quando l'Hb è  $\leq 11,0$  g/dl. Se in concomitanza vi è anche un rapido aumento di Hb (>2 g/dl entro 3 settimane in assenza di trasfusione), dopo il ritardo nella somministrazione della dose, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di un livello (minimo 0,8 mg/kg).

La dose non deve essere ridotta al di sotto di 0,8 mg/kg.

Le riduzioni della dose durante il trattamento con luspatercept sono riportate di seguito.

**Tabella 1. Riduzioni della dose per SMD**

Dose attuale	Riduzione della dose
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

**Tabella 2. Riduzioni della dose per  $\beta$ -talassemia**

Dose attuale	Riduzione della dose
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Se i pazienti manifestano reazioni avverse persistenti di grado 3 o superiore correlate al trattamento (vedere paragrafo 4.8), il trattamento deve essere ritardato fin quando la tossicità non sia migliorata o tornata ai valori basali.

Dopo un ritardo nella somministrazione della dose, il trattamento del paziente deve essere riavviato alla dose precedente o a una dose ridotta in base alle linee guida per la riduzione della dose.

#### Dosi non somministrate

In caso di mancata o ritardata somministrazione del trattamento, si deve somministrare Reblozyl al paziente non appena possibile proseguendo con le dosi prescritte, lasciando trascorrere almeno 3 settimane tra le dosi.

#### Pazienti che manifestano una perdita di risposta

Se i pazienti manifestano una perdita di risposta a Reblozyl, devono essere valutati i fattori causali (per esempio, un evento emorragico). Se le cause tipiche di una perdita di risposta ematologica vengono escluse, deve essere preso in considerazione un aumento della dose come descritto sopra per la rispettiva indicazione da trattare.

#### Interruzione

Reblozyl deve essere interrotto se i pazienti non ottengono una riduzione del carico trasfusionale dopo 9 settimane di trattamento (3 dosi) al massimo livello di dosaggio, qualora non vengano trovate spiegazioni alternative per la mancata risposta (per esempio, sanguinamento, intervento chirurgico, altre malattie concomitanti), o in qualsiasi momento se si verifica una tossicità inaccettabile.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Non è richiesto alcun adeguamento della dose iniziale per Reblozyl (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione epatica*

Non è richiesto alcun adeguamento della dose iniziale per i pazienti con bilirubina totale (BIL) > limite superiore alla norma (ULN) e/o alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) <3 x ULN (vedere paragrafo 5.2). A causa della mancanza di dati (vedere paragrafo 5.2) nessuna specifica raccomandazione posologica può essere fatta per i pazienti con ALT o AST  $\geq 3$  x ULN o danno epatico di Grado  $\geq 3$  CTCAE ).

##### *Compromissione renale*

Non è richiesto alcun adeguamento della dose iniziale per i pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] <90 e  $\geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>). A causa della mancanza di dati clinici (vedere paragrafo 5.2) nessuna specifica raccomandazione posologica può essere fatta per i pazienti con compromissione renale severa (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). I pazienti con compromissione renale al basale devono essere attentamente monitorati per verificare la funzione renale in base allo standard di cura.

##### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Reblozyl nella popolazione pediatrica per l'indicazione delle sindromi mielodisplastiche, o in pazienti pediatrici di età inferiore a 6 mesi affetti da  $\beta$ -talassemia. Per i dati non clinici, vedere paragrafo 5.3.

La sicurezza e l'efficacia di Reblozyl nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e meno di 18 anni non sono state ancora stabilite nella  $\beta$ -talassemia. Per i dati non clinici, vedere paragrafo 5.3.

#### Modo di somministrazione

Per uso sottocutaneo.

Dopo la ricostituzione, la soluzione di Reblozyl deve essere iniettata per via sottocutanea nel braccio, nella coscia o nell'addome. L'esatto volume di dosaggio totale della soluzione ricostituita richiesto per il paziente deve essere calcolato e aspirato lentamente in una siringa dal/dai flaconcino/i monodose.

Il volume massimo raccomandato di medicinale per sede di iniezione è di 1,2 ml. Se sono necessari più di 1,2 ml, il volume totale deve essere suddiviso in iniezioni separate di volume simile e somministrato in sedi separate.

Se sono necessarie iniezioni multiple, per ogni iniezione sottocutanea devono essere usati una nuova siringa e un nuovo ago. Non deve essere somministrata più di una dose da un flaconcino.

Se la soluzione di Reblozyl è stata refrigerata dopo la ricostituzione, deve essere tolta dal frigorifero 15-30 minuti prima di effettuare l'iniezione, per consentire al prodotto di raggiungere la temperatura ambiente. Questo renderà l'iniezione più agevole.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

##### Eventi tromboembolici

Nei pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia, sono stati segnalati eventi tromboembolici (TEE) nel 3,6% (8/223) dei pazienti trattati con luspatercept in uno studio clinico controllato. I TEE segnalati includevano trombosi venosa profonda (TVP), trombosi della vena porta, embolia polmonare e ictus ischemico (vedere paragrafo 4.8). Tutti i pazienti con TEE erano stati splenectomizzati e avevano almeno un altro fattore di rischio per lo sviluppo di TEE (per esempio, anamnesi di trombocitosi o uso concomitante di terapia ormonale sostitutiva). Il verificarsi di TEE non è stato correlato ad elevati livelli di Hb. Il potenziale beneficio del trattamento con luspatercept deve essere valutato rispetto al rischio potenziale di TEE in pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia con una splenectomia e altri fattori di rischio per lo sviluppo di TEE. In base alle attuali linee guida cliniche, la tromboprofilassi deve essere presa in considerazione nei pazienti con  $\beta$ -talassemia a rischio più elevato.

##### Aumento della pressione arteriosa

Negli studi clinici controllati in pazienti con SMD e  $\beta$ -talassemia, i pazienti trattati con luspatercept hanno avuto un incremento medio della pressione sistolica e diastolica di 5 mmHg rispetto al basale (vedere paragrafo 4.8). La pressione deve essere monitorata prima di ogni somministrazione di luspatercept. In caso di ipertensione persistente o di esacerbazioni

dell'ipertensione pre-esistente, i pazienti devono essere trattati per l'ipertensione in base alle attuali linee guida cliniche.

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi clinici formali d'interazione farmacologica. L'uso concomitante di agenti chelanti del ferro non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di luspatercept.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne potenzialmente fertili/Contracezione femminile

Le donne potenzialmente fertili devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Reblozyl e per almeno 3 mesi dopo l'ultima somministrazione. Prima di iniziare il trattamento con Reblozyl, deve essere effettuato un test di gravidanza sulle donne potenzialmente fertili.

##### Gravidanza

Non iniziare il trattamento con Reblozyl in caso di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Non sono disponibili dati sull'uso di Reblozyl nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Reblozyl è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). In caso di gravidanza Reblozyl deve essere interrotto.

##### Allattamento

Non è noto se luspatercept o un suo metabolita siano escreti nel latte materno. Luspatercept è stato rilevato nel latte di ratti in allattamento (vedere paragrafo 5.3). A causa degli effetti avversi non noti di luspatercept nei neonati/lattanti, deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento durante la terapia con Reblozyl e per 3 mesi dopo l'ultima somministrazione o interrompere la terapia con Reblozyl, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

##### Fertilità

L'effetto di luspatercept sulla fertilità negli esseri umani non è noto. Sulla base dei dati sugli animali, luspatercept può compromettere la fertilità femminile (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Reblozyl altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. La capacità di reazione quando si eseguono tali attività può essere compromessa a causa dei rischi di affaticamento, vertigini, capogiri o sincope (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di prestare cautela fino a quando non sono a conoscenza di qualsiasi effetto sulla loro capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

##### *Sindromi mielodisplastiche*

Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente segnalate dai pazienti che assumono Reblozyl (almeno nel 15% dei pazienti) sono state affaticamento, diarrea, astenia, nausea, capogiri, dolore alla schiena e cefalea. Le reazioni avverse al farmaco di Grado 3 o superiore più comunemente segnalate (almeno nel 2% dei pazienti) includevano sincope/presincope, affaticamento, ipertensione e astenia. Le reazioni avverse severe al farmaco più comunemente segnalate (almeno nel 2% dei pazienti) sono state infezione delle vie urinarie, dolore alla schiena e sincope.

Astenia, affaticamento, capogiri e cefalea si sono verificati più frequentemente durante i primi 3 mesi di trattamento.

L'interruzione del trattamento dovuta a una reazione avversa si è verificata nel 2,0% dei pazienti trattati con luspatercept. Le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento nel braccio di trattamento con luspatercept sono state affaticamento e cefalea.

#### *β-talassemia*

Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente segnalate dai pazienti che assumono Reblozyl (almeno nel 15% dei pazienti) sono state cefalea, dolore osseo e artralgia. La reazione avversa al farmaco di Grado 3 o superiore più comunemente segnalata è stata l'iperuricemia. Le reazioni avverse più severe segnalate includevano eventi tromboembolici di trombosi venosa profonda, ictus ischemico, trombosi della vena porta ed embolia polmonare (vedere paragrafo 4.4).

Dolore osseo, astenia, affaticamento, capogiri e cefalea si sono verificati più frequentemente durante i primi 3 mesi di trattamento.

L'interruzione del trattamento dovuta a una reazione avversa si è verificata nel 2,6% dei pazienti trattati con luspatercept. Le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento nel braccio di trattamento con luspatercept sono state artralgia, dolore alla schiena, dolore osseo e cefalea.

#### Tabella delle reazioni avverse

La più alta frequenza per ogni reazione avversa che è stata osservata e segnalata nei due studi cardine su SMD e β-talassemia è illustrata nella Tabella 3 che segue. Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e termine preferito. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000) e molto raro (<1/10.000).

**Tabella 3. Reazioni avverse al farmaco (ADR) in pazienti trattati con Reblozyl per SMD e β-talassemia**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Termine preferito</b>	<b>Frequenza (tutti i gradi) per SMD</b>	<b>Frequenza (tutti i gradi) per β-talassemia</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Bronchite	Molto comune	Comune
	Infezione delle vie urinarie	Molto comune	Comune
	Infezione delle vie respiratorie superiori	Comune	Molto comune
	Influenza	Comune	Comune
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Ipersensibilità*	Comune	Comune
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Iperuricemia	Comune	Comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Capogiri	Molto comune	Molto comune
	Cefalea	Molto comune	Molto comune
	Sincope/presincope	Comune	Comune
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Vertigini/vertigine posizionale	Comune	Comune
<b>Patologie vascolari</b>	Iperensione~	Comune	Comune
	Eventi tromboembolici§	Comune	Comune
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Dispnea	Molto comune	Comune

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza (tutti i gradi) per SMD	Frequenza (tutti i gradi) per $\beta$ -talassemia
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune	Molto comune
	Nausea	Molto comune	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale	Molto comune	Molto comune
	Artralgia	Comune	Molto comune
	Dolore osseo	Comune	Molto comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Molto comune	Molto comune
	Astenia	Molto comune	Comune
	Reazioni in sede di iniezione <sup>#</sup>	Comune	Comune

\* L'ipersensibilità include edema palpebrale, ipersensibilità al farmaco, tumefazione del viso, edema periorbitale, edema facciale, angioedema, tumefazione del labbro, eruzione cutanea da farmaco.

~ La reazione di ipertensione include ipertensione essenziale, ipertensione e crisi ipertensiva.

# Le reazioni in sede di iniezione includono eritema in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione ed eruzione cutanea in sede di iniezione.

§ Gli eventi tromboembolici includono trombosi venosa profonda, trombosi della vena porta, ictus ischemico ed embolia polmonare.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Dolore osseo*

Il dolore osseo è stato segnalato nel 19,7% dei pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia trattati con luspatercept (placebo 8,3%) e nel 2,6% dei pazienti affetti da SMD trattati con luspatercept (placebo 3,9%). Nei pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia trattati con luspatercept, il dolore osseo era più comune nei primi 3 mesi (16,6%) rispetto ai mesi 4-6 (3,7%). La maggior parte degli eventi (41/44 eventi) sono stati di grado 1-2, con 3 eventi di Grado 3. Uno dei 44 eventi è stato grave e 1 evento ha portato all'interruzione del trattamento.

#### *Artralgia*

L'artralgia è stata segnalata nel 19,3% dei pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia trattati con luspatercept (placebo 11,9%) e nel 5,2% dei pazienti affetti da SMD trattati con luspatercept (placebo 11,8%). Nei pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia trattati con luspatercept, l'artralgia ha portato all'interruzione del trattamento in 2 pazienti (0,9%).

#### *Ipertensione*

I pazienti trattati con luspatercept hanno avuto un aumento medio della pressione sistolica e diastolica di 5 mmHg rispetto al basale, non osservato nei pazienti trattati con placebo.

L'ipertensione è stata segnalata nell'8,5% dei pazienti affetti da SMD trattati con luspatercept (placebo 9,2%) e nell'8,1% dei pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia trattati con luspatercept (placebo 2,8%). Vedere paragrafo 4.4.

Nei pazienti affetti da SMD, gli eventi di Grado 3 sono stati segnalati in 5 pazienti (3,3%) trattati con luspatercept e in 3 pazienti (3,9%) che ricevevano placebo. Nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di ipertensione.

Nei pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia, gli eventi di Grado 3 sono stati segnalati in 4 pazienti (1,8%) trattati con luspatercept (0,0% placebo). Nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di ipertensione. Vedere paragrafo 4.4.

#### *Ipersensibilità*

Reazioni di ipersensibilità (inclusi edema palpebrale, ipersensibilità a farmaci, tumefazione del viso, edema periorbitale, edema facciale, angioedema, tumefazione del labbro, eruzione cutanea da farmaco) sono stati segnalati nel 4,6% dei pazienti affetti da SMD (2,6% placebo) e nel 4,5% dei pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia trattati con luspatercept (1,8% placebo). Negli studi clinici tutti gli eventi sono stati di Grado 1/2. Nei pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia trattati con luspatercept, l'ipersensibilità ha portato all'interruzione del trattamento in 1 paziente (0,4%).

### *Reazioni in sede di iniezione*

Le reazioni in sede di iniezione (tra cui eritema in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione ed eruzione cutanea in sede di iniezione) sono state segnalate nel 3,9% dei pazienti affetti da SMD (placebo 0,0%) e nel 2,2% dei pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia che ricevevano luspatercept (placebo 1,8%). Negli studi clinici tutti gli eventi sono stati di Grado 1 e nessuno ha portato all'interruzione del trattamento.

### *Eventi tromboembolici*

Gli eventi tromboembolici (comprese trombosi venosa profonda, trombosi della vena porta, ictus ischemico ed embolia polmonare) si sono verificati nel 3,6% di pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia che ricevevano luspatercept (placebo 0,9%). Tutti gli eventi sono stati segnalati in pazienti che si erano sottoposti a splenectomia e avevano almeno un altro fattore di rischio. Nessuna differenza nei TEE è stata osservata tra i bracci con luspatercept e con placebo in pazienti affetti da SMD. Vedere paragrafo 4.4.

### *Immunogenicità*

In studi clinici sulle SMD un'analisi di 260 pazienti con SMD trattati con luspatercept e valutabili per la presenza di anticorpi anti-luspatercept ha mostrato che 23 pazienti (8,8%) affetti da SMD risultavano positivi agli anticorpi anti-luspatercept insorti con il trattamento, tra cui 9 pazienti (3,5%) affetti da SMD che avevano sviluppato anticorpi neutralizzanti contro luspatercept.

In studi clinici sulla  $\beta$ -talassemia un'analisi di 284 pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia trattati con luspatercept e valutabili per la presenza di anticorpi anti-luspatercept ha dimostrato che 4 pazienti (1,4%) affetti da  $\beta$ -talassemia risultavano positivi agli anticorpi anti-luspatercept insorti con il trattamento, tra cui 2 pazienti (0,7%) affetti da  $\beta$ -talassemia che avevano sviluppato anticorpi neutralizzanti contro luspatercept.

La concentrazione sierica di luspatercept tendeva a diminuire in presenza di anticorpi neutralizzanti. Non sono state osservate reazioni di ipersensibilità sistemica severa segnalate per i pazienti con anticorpi anti-luspatercept. Non vi è stata alcuna associazione tra reazioni di ipersensibilità o reazioni in sede di iniezione e presenza di anticorpi anti-luspatercept.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio con luspatercept può causare un aumento dei valori dell'Hb al di sopra del livello desiderato. In caso di sovradosaggio, il trattamento con luspatercept deve essere ritardato fino a quando l'Hb è  $\leq 11$  g/dl.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: preparati antianemici, altri preparati antianemici, codice ATC: B03XA06.

### Meccanismo d'azione

Luspatercept, un agente di maturazione eritroide, è una proteina di fusione ricombinante che si lega a ligandi selezionati della superfamiglia del fattore di crescita trasformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Legandosi a specifici ligandi endogeni (per esempio, GDF-11, activina B), luspatercept inibisce la

via di segnalazione Smad2/3, dando luogo a maturazione eritroide attraverso la differenziazione dei precursori eritroidi tardivi (normoblasti) nel midollo osseo. La via di segnalazione Smad2/3 è insolitamente elevata nei modelli di malattia caratterizzata da eritropoiesi inefficace, ovvero SMD e  $\beta$ -talassemia, e nel midollo osseo di pazienti affetti da SMD.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### *Sindromi mielodisplastiche*

L'efficacia e la sicurezza di luspatercept sono state valutate in uno studio di Fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, MEDALIST (ACE-536-MDS-001), in pazienti adulti con anemia che richiedono trasfusioni di RBC ( $\geq 2$  unità/8 settimane) a causa di SMD con sideroblasti ad anello ( $\geq 15\%$ ) a rischio molto basso, basso o intermedio secondo l'*International Prognostic Scoring System-Revised* (IPSS-R). I pazienti dovevano avere ricevuto un precedente trattamento con un agente stimolante l'eritropoiesi (ESA) con risposta inadeguata, essere non eleggibili agli ESA (improbabilità di risposta al trattamento con ESA con livelli sierici di eritropoietina (EPO)  $>200$  U/L), o intolleranti al trattamento con ESA. I pazienti affetti da SMD con delezione 5q (del5q) erano esclusi dallo studio.

I pazienti in entrambi i bracci sono stati trattati per 24 settimane, quindi hanno continuato il trattamento se dimostravano un beneficio clinico e assenza di progressione della malattia. Lo studio è diventato in aperto per le analisi dopo che tutti i pazienti avevano ricevuto almeno 48 settimane di trattamento o interrotto il trattamento.

Un totale di 229 pazienti è stato randomizzato a ricevere luspatercept 1,0 mg/kg (n=153) o placebo (n=76) per via sottocutanea ogni 3 settimane. In totale 128 (83,7%) e 68 (89,5%) pazienti che hanno ricevuto rispettivamente luspatercept e placebo hanno completato 24 settimane di trattamento. In totale i 78 (51%) e i 12 (15,8%) pazienti che hanno ricevuto rispettivamente luspatercept e placebo hanno completato 48 settimane di trattamento. La titolazione della dose era consentita fino a 1,75 mg/kg. La somministrazione della dose poteva essere ritardata o ridotta a seconda del livello di Hb. Tutti i pazienti erano eleggibili a ricevere la migliore terapia di supporto (*Best Supporting Care*, BSC), che includeva le trasfusioni di RBC, gli agenti chelanti del ferro, l'uso di antibiotici, la terapia antivirale e antifungina e il supporto nutrizionale, ove del caso. Le caratteristiche chiave della malattia al basale nei pazienti con SMD in ACE-536-MDS-001 sono illustrate nella Tabella 4.

**Tabella 4. Caratteristiche al basale in pazienti affetti da SMD con  $<5\%$  di blasti nel midollo osseo in ACE-536-MDS-001**

	<b>Luspatercept (N=153)</b>	<b>Placebo (N=76)</b>
<b>Dati demografici</b>		
<b>Età<sup>a</sup> (anni)</b> mediana (min, max)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
<b>Categorie di età, n (%)</b>		
<64 anni	29 (19,0)	16 (21,1)
65-74 anni	72 (47,1)	29 (38,2)
$\geq 75$	52 (34,0)	31 (40,8)
<b>Sesso, n (%)</b>		
Maschile	94 (61,4)	50 (65,8)
Femminile	59 (38,6)	26 (34,2)
<b>Razza, n (%)</b>		
Nera	1 (0,7)	0 (0,0)
Bianca	107 (69,9)	51 (67,1)
Non raccolta o segnalata	44 (28,8)	24 (31,6)
Altro	1 (0,7)	1 (1,3)

	<b>Luspatercept t (N=153)</b>	<b>Placebo (N=76)</b>
<b>Caratteristiche della malattia</b>		
<b>Categorie EPO sierica (U/L)<sup>b</sup>, n (%)</b>		
<200	88 (57,5)	50 (65,8)
Da 200 a 500	43 (28,1)	15 (19,7)
>500	21 (13,7)	11 (14,5)
Mancante	1 (0,7)	0
<b>Ferritina sierica (µg/L)</b>		
Mediana (min, max)	1089,2 (64, 5968)	1122,1 (165, 5849)
<b>Categoria di rischio secondo la classificazione IPSS-R, n (%)</b>		
Molto basso	18 (11,8)	6 (7,9)
Basso	109 (71,2)	57 (75,0)
Intermedio	25 (16,3)	13 (17,1)
Altro	1 (0,7)	0
<b>Carico trasfusionale di RBC al basale/a 8 settimane<sup>c</sup>, n (%)</b>		
≥6 unità	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 e < 8 unità	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 e < 12 unità	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 unità	7 (4,6)	1 (1,3)
<6 unità	87 (56,9)	43 (56,6)
≥4 e <6 unità	41 (26,8)	23 (30,3)
<4 unità	46 (30,1)	20 (26,3)
<b>Emoglobina<sup>d</sup> (g/dl)</b>		
Mediana (min, max)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
<b>SF3B1, n (%)</b>		
Mutato	149 (92,2)	65 (85,5)
Non mutato	12 (7,8)	10 (13,2)
Mancante	0	1 (1,3)

EPO=eritropoietina; IPSS-R= International Prognostic Scoring System-Revised

<sup>a</sup> Tempo dalla diagnosi originale di SMD definito come numero di anni dalla data della diagnosi originale alla data del consenso informato.

<sup>b</sup> EPO al basale definita come il più alto valore di EPO entro 35 giorni dalla prima dose del farmaco dello studio.

<sup>c</sup> Prelievo effettuato per 16 settimane prima della randomizzazione.

<sup>d</sup> L'emoglobina al basale è stata definita come ultimo valore misurato alla data, o prima, della prima dose del prodotto sperimentale (IP). Dopo l'applicazione della regola 14/3 giorni, l'Hb al basale è stata definita come il valore più basso di Hb entro 35 giorni dalla prima dose di IP o prima.

I risultati di efficacia sono riassunti di seguito.

**Tabella 5. Risultati di efficacia nei pazienti con SMD in ACE-536-MDS-001**

<b>Endpoint</b>	<b>Luspatercept (N=153)</b>	<b>Placebo (N=76)</b>
<b>Endpoint primario</b>		
<b>• RBC-TI ≥8 settimane (Settimane 1-24)</b>		
Numero di rispondenti (tasso di risposta %)	58 (37,9)	10 (13,2)
<b>• Differenza comune del rischio sul tasso di risposta (IC al 95%)</b>	24,56 (14,48, 34,64)	
<b>Rapporto di rischio (IC al 95%)<sup>a</sup></b>	5,065 (2,278, 11,259)	
<b>Valore p<sup>a</sup></b>	<0,0001	

Endpoint	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Endpoint secondari		
• <b>RBC-TI ≥12 settimane (Settimane 1-24)</b> Numero di rispondenti (tasso di risposta %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Differenza comune del rischio sul tasso di risposta (IC al 95%)	20,00 (10,92, 29,08)	
Rapporto di rischio (IC al 95%) <sup>a</sup>	5,071 (2,002, 12,844)	
Valore p <sup>a</sup>	0,0002	
• <b>RBC-TI ≥12 settimane (Settimane 1-48)</b> Numero di rispondenti (tasso di risposta %) <sup>b</sup>	51 (33,3)	9 (11,8)
• Differenza comune del rischio sul tasso di risposta (IC al 95%)	21,37 (11,23, 31,51)	
Rapporto di rischio (IC al 95%) <sup>a</sup>	4,045 (1,827, 8,956)	
Valore p <sup>a</sup>	0,0003	
<b>Frequenza eventi trasfusionali<sup>c</sup></b>		
• <b>Settimane 1-24</b> Tasso di trasfusioni nell'intervallo (IC al 95%)	6,26 (5,56, 7,05)	9,20 (7,98, 10,60)
Rischio relativo vs placebo	0,68 (0,58, 0,80)	
• <b>Settimane 25-48</b> Tasso di trasfusioni nell'intervallo (IC al 95%)	6,27 (5,47, 7,19)	8,72 (7,40, 10,28)
Rischio relativo vs placebo	0,72 (0,60, 0,86)	
<b>Unità trasfusionali di RBC<sup>c</sup></b>		
• <b>Settimane 1-24</b> Carico trasfusionale al basale <6 unità/8 settimane Media LS (SE) IC al 95% per media LS	7,2 (0,58) 6,0, 8,3	12,8 (0,82) 11,1, 14,4
Differenza media LS (SE) (luspatercept vs placebo) IC al 95% per differenza media LS	-5,6 (1,01) -7,6, -3,6	
Carico trasfusionale al basale ≥6 unità/8 settimane Media LS (SE) IC al 95% per media LS	18,9 (0,93) 17,1, 20,8	23,7 (1,32) 21,1, 26,4
Differenza media LS (SE) (luspatercept vs placebo) IC al 95% per differenza media LS	-4,8 (1,62) -8,0, -1,6	
• <b>Settimane 25-48</b> Carico trasfusionale al basale <6 unità/8 settimane Media LS (SE) IC al 95% per media LS	7,5 (0,57) 6,3, 8,6	11,8 (0,82) 10,1, 13,4
Differenza media LS (SE) (luspatercept vs placebo) IC al 95% per differenza media LS	-4,3 (1,00) -6,3, -2,3	
Carico trasfusionale al basale ≥6 unità/8 settimane Media LS (SE) IC al 95% per media LS	19,6 (1,13) 17,4, 21,9	22,9 (1,60) 19,7, 26,0
Differenza media LS (SE) (luspatercept vs placebo) IC al 95% per la differenza media LS	-3,3 (1,96) -7,1, 0,6	

RBC-TI: indipendente da trasfusione di RBC; IC: intervallo di confidenza

<sup>a</sup> Test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per carico trasfusionale medio al basale (≥6 unità vs <6 unità per 8 settimane) e punteggio IPSS-R al basale (molto basso o basso vs intermedio).

<sup>b</sup> Dopo la visita di valutazione della malattia alla Settimana 25, i pazienti che non ricevevano più beneficio hanno interrotto la terapia; pochi pazienti che assumevano placebo hanno fornito dati idonei per la valutazione in un secondo momento rispetto a luspatercept (rispettivamente n=12 vs n=78).

<sup>c</sup> Analisi post-hoc mediante imputazione al basale.

Un effetto del trattamento a favore di luspatercept rispetto al placebo è stato osservato nella maggior parte dei sottogruppi analizzati con riferimento all'indipendenza da trasfusioni per ≥12 settimane (dalla Settimana 1 alla 24), compresi i pazienti con livello basale di EPO endogeno elevato (200-500 U/L) (23,3% vs 0%, analisi esplorativa).

Sono disponibili solo dati limitati relativi al gruppo con carico trasfusionale  $\geq 8$  unità/8 settimane. Sicurezza ed efficacia non sono state stabilite nei pazienti con un carico trasfusionale  $>12$  unità/8 settimane.

### Dati esplorativi

**Tabella 6. Risultati esplorativi di efficacia nei pazienti con SMD in ACE-536-MDS-001**

Endpoint	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
<b>mHI-E<sup>a</sup></b>		
• <b>Settimane 1-24</b>		
Numero di rispondenti (tasso di risposta %)	81 (52,9)	9 (11,8)
(IC al 95%)	(44,72, 61,05)	(5,56, 21,29)
Riduzione di trasfusioni di RBC di 4 unità/8 settimane, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Aumento medio dell'emoglobina di $\geq 1,5$ g/dl per 8 settimane, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• <b>Settimane 1-48</b>		
Numero di rispondenti (tasso di risposta %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(IC al 95%)	(50,59, 66,71)	(9,43, 27,47)
Riduzione di trasfusioni di RBC di 4 unità/8 settimane, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Aumento medio dell'emoglobina $\geq 1,5$ g/dl per 8 settimane, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
<b>Variazione media rispetto al basale nel valore medio di ferritina sierica con imputazione per basale (popolazione ITT)</b>		
Variazione media rispetto al basale nel valore medio di ferritina sierica dalla Settimana 9 alla 24 ( $\mu\text{g/L}$ ) <sup>b</sup>	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
Media LS (SE)		
IC al 95% per media LS	-82,9, 102,7	71,2, 308,8
<b>Confronto fra trattamenti (luspatercept vs placebo)<sup>c</sup></b>		
Differenza media LS (SE)	-180,1 (65,81)	
IC al 95% per differenza media LS	-309,8, -50,4	

<sup>a</sup> mHI-E = miglioramento ematologico modificato – eritroide. Percentuale di pazienti che soddisfano i criteri HI-E in base al Gruppo di lavoro internazionale (International Working Group, IWG) 2006; criteri mantenuti nel corso di un periodo di 56 giorni consecutivi durante il periodo di trattamento indicato. Per i pazienti con valore basale di carico trasfusionale di RBC di  $\geq 4$  unità/8 settimane, mHI-E è stato definito come una riduzione di trasfusioni di RBC di almeno 4 unità/8 settimane. Per i pazienti con valore basale di carico trasfusionale di RBC  $<4$  unità/8 settimane, mHI-E è stato definito come un aumento medio di Hb di  $\geq 1,5$  g/dl per 8 settimane in assenza di trasfusioni di RBC.

<sup>b</sup> Per i soggetti che non hanno registrato un valore di ferritina sierica compreso nell'intervallo post-basale stabilito, la ferritina sierica è stata imputata in base al valore basale.

<sup>c</sup> Per confrontare la differenza di trattamento fra i gruppi (compreso il valore p nominale) è stata applicata l'analisi di covarianza, con la variazione della ferritina sierica come variabile dipendente, il gruppo di trattamento (2 livelli) come fattore e il valore basale della ferritina sierica come covariate, stratificate in base alle richieste medie al basale di trasfusioni di RBC ( $\geq 6$  unità vs  $<6$  unità di RBC per 8 settimane) e l'IPSS-R al basale (molto basso o basso vs intermedio).

La durata media del periodo più lungo di indipendenza dalle trasfusioni di RBC (RBC-TI) tra i soggetti rispondenti nel braccio di trattamento con luspatercept era di 30,6 settimane.

Il 62,1% (36/58) dei soggetti rispondenti a luspatercept che hanno ottenuto RBC-TI  $\geq 8$  settimane dalla Settimane 1 alla 24 ha avuto 2 o più episodi di RBC-TI al momento dell'analisi.

### *$\beta$ -talassemia*

L'efficacia e la sicurezza di luspatercept sono state valutate in uno studio di Fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) in pazienti adulti con anemia associata a  $\beta$ -talassemia che richiede trasfusioni di RBC (6-20 unità RBC/24 settimane) senza alcun periodo libero da trasfusioni  $>35$  giorni in quell'arco di tempo.

I pazienti in entrambi i bracci di luspatercept e placebo sono stati trattati per almeno 48 e fino a 96 settimane. Dopo che lo studio è diventato in aperto, i pazienti che ricevevano placebo sono stati in grado di passare a luspatercept.

Un totale di 336 pazienti adulti è stato randomizzato per ricevere luspatercept 1,0 mg/kg (n=224) o placebo (n=112) per via sottocutanea ogni 3 settimane. La titolazione della dose è stata consentita fino a 1,25 mg/kg e poteva essere ritardata o ridotta a seconda del livello di Hb. Tutti i pazienti erano eleggibili a ricevere BSC, che includeva trasfusioni di RBC, agenti chelanti del ferro, uso di antibiotici, terapia antivirale e antifungina e supporto nutrizionale, se necessario. Lo studio ha escluso i pazienti con emoglobina S/ $\beta$ -talassemia o alfa ( $\alpha$ )-talassemia o che avevano un danno agli organi principali (malattia epatica, malattia cardiaca, malattia polmonare, insufficienza renale). Anche i pazienti con TVP o ictus recenti o uso recente di ESA, terapia immunosoppressiva o con idrossiurea sono stati esclusi. Le caratteristiche chiave della malattia al basale nei pazienti con  $\beta$ -talassemia in ACE-536-B-THAL-001 sono illustrate nella Tabella 7.

**Tabella 7. Caratteristiche al basale nei pazienti con  $\beta$ -talassemia in ACE-536-B-THAL-001**

	<b>Luspatercept (N=224)</b>	<b>Placebo (N=112)</b>
<b>Dati demografici</b>		
<b>Età (anni)</b> mediana (min, max)	30,0 (18, 66)	30,0 (18, 59)
<b>Categorie di età, n (%)</b>		
≤32	129 (57,6)	63 (56,3)
Da >32 a ≤50	78 (34,8)	44 (39,3)
>50	17 (7,6)	5 (4,5)
<b>Sesso, n (%)</b>		
Maschile	92 (41,1)	49 (43,8)
Femminile	132 (58,9)	63 (56,3)
<b>Razza, n (%)</b>		
Asiatica	81 (36,2)	36 (32,1)
Nera	1 (0,4)	0
Bianca	122 (54,5)	60 (53,6)
Non raccolta o segnalata	5 (2,2)	5 (4,5)
Altro	15 (6,7)	11 (9,8)
<b>Caratteristiche della malattia</b>		
<b>Soglia di Hb pretrasfusione<sup>a</sup>, run-in di 12 settimane (g/dl)</b> mediana (min, max)	9,30 (4,6, 11,4)	9,16 (6,2, 11,5)
<b>Carico trasfusionale al basale 12 settimane</b> mediano (min, max) (unità/12 settimane) (da Settimana -12 al Giorno 1)	6,12 (3,0, 14,0)	6,27 (3,0, 12,0)
<b>Raggruppamento di mutazione genica della <math>\beta</math>- talassemia, n (%)</b>		
$\beta 0/\beta 0$	68 (30,4)	35 (31,3)
Non- $\beta 0/\beta 0$	155 (69,2)	77 (68,8)
Mancante <sup>b</sup>	1 (0,4)	0

<sup>a</sup> La soglia pretrasfusionale di 12 settimane è stata definita come la media di tutti i valori Hb pretrasfusione documentati per un soggetto nelle 12 settimane precedenti il Giorno 1 del Ciclo 1.

<sup>b</sup> La categoria "mancante" include pazienti nella popolazione che non aveva alcun risultato per il parametro elencato.

Lo studio è diventato in aperto per le analisi dopo che tutti i pazienti avevano ricevuto almeno 48 settimane di trattamento o interrotto il trattamento.

I risultati di efficacia sono riassunti di seguito.

**Tabella 8. Risultati di efficacia nei pazienti con  $\beta$ -talassemia in ACE-536-B-THAL-001**

Endpoint	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
<b>Riduzione <math>\geq 33\%</math> rispetto al basale del carico trasfusionale di RBC, con una riduzione di almeno 2 unità per 12 settimane consecutive rispetto all'intervallo di 12 settimane prima del trattamento</b>		
Endpoint primario: <b>Settimane 13-24</b>	48 (21,4)	5 (4,5)
Differenza nelle percentuali (IC al 95%) <sup>a</sup>	17,0 (10,4, 23,6)	
Valore p <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>Settimane 37-48</b>	44 (19,6)	4 (3,6)
Differenza nelle percentuali (IC al 95%) <sup>a</sup>	16,1 (9,8, 22,3)	
Valore p <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>Riduzione <math>\geq 50\%</math> rispetto al basale del carico trasfusionale di RBC, con una riduzione di almeno 2 unità per 12 settimane consecutive rispetto all'intervallo di 12 settimane prima del trattamento</b>		
<b>Settimane 13-24</b>	17 (7,6)	2 (1,8)
Differenza nelle percentuali (IC al 95%) <sup>a</sup>	5,8 (1,6, 10,1)	
Valore p <sup>b</sup>	0,0303	
<b>Settimane 37-48</b>	23 (10,3)	1 (0,9)
Differenza nelle percentuali (IC al 95%) <sup>a</sup>	9,4 (5,0, 13,7)	
Valore p <sup>b</sup>	0,0017	

IC: intervallo di confidenza.

<sup>a</sup> Differenza nelle percentuali (luspatercept + BSC – placebo + BSC) e IC al 95% stimata sulla base del test esatto incondizionato.

<sup>b</sup> Valore p del test Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per regione geografica.

Dati esplorativi

**Tabella 9. Risultati esplorativi di efficacia nei pazienti con  $\beta$ -talassemia in ACE-536-B-THAL-001**

Endpoint	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
<b>Riduzione <math>\geq 33\%</math> rispetto al basale del carico trasfusionale di RBC, con una riduzione di almeno 2 unità per 12 settimane consecutive rispetto all'intervallo di 12 settimane prima del trattamento</b>		
<b>Ogni 12 settimane consecutive*</b>	158 (70,5)	33 (29,5)
Differenza nelle percentuali (IC al 95%) <sup>a</sup>	41,1 (30,7, 51,4)	
<b>Ogni 24 settimane consecutive*</b>	92 (41,1)	3 (2,7)
Differenza nelle percentuali (IC al 95%) <sup>a</sup>	38,4 (31,3, 45,5)	
<b>Riduzione <math>\geq 50\%</math> rispetto al basale del carico trasfusionale di RBC, con una riduzione di almeno 2 unità per 12 settimane consecutive rispetto all'intervallo di 12 settimane prima del trattamento</b>		
<b>Ogni 12 settimane consecutive*</b>	90 (40,2)	7 (6,3)
Differenza nelle percentuali (IC al 95%) <sup>a</sup>	33,9 (26,1, 41,8)	
<b>Ogni 24 settimane consecutive*</b>	37 (16,5)	1 (0,9)
Differenza nelle percentuali (IC al 95%) <sup>a</sup>	15,6 (10,5, 20,8)	
<b>Variazione media dei minimi quadrati (LS) del carico trasfusionale rispetto al basale (unità RBC/48 settimane)</b>		
<b>Settimane da 1 a 48</b>		
Media LS	-4,67	+1,16
Media LS della differenza (luspatercept-placebo) (IC al 95%) <sup>b</sup>	-5,83 (-7,01, -4,6)	

<b>Settimane da 49 a 96</b>		
Media LS	-5,66	+2,19
Media LS della differenza (luspatercept-placebo) (IC al 95%) <sup>b</sup>	-7,84 (-14,44, -1,25)	

IC: intervallo di confidenza.

<sup>a</sup> Differenza nelle percentuali (luspatercept + BSC – placebo + BSC) e IC al 95% stimata sulla base del test esatto incondizionato.

<sup>b</sup> Stime basate sul modello ANCOVA con regioni geografiche e carico trasfusionale al basale come covariate.

Nel braccio con luspatercept è stata osservata una riduzione dei livelli sierici medi di ferritina dal basale rispetto a un aumento nel braccio con placebo alla Settimana 48 (-233,51 µg/l vs +114,28 µg/l); ciò ha determinato una differenza media dei minimi quadrati del trattamento pari a -347,8 µg/l (IC al 95%: -516,95, -178,65).

L'80,4% (127/158) dei soggetti rispondenti a luspatercept che hanno ottenuto una riduzione del carico trasfusionale pari ad almeno il 33% durante ogni intervallo di 12 settimane consecutive ha avuto 2 o più episodi di risposta al momento dell'analisi.

### Popolazione pediatrica

#### *Sindromi mielodisplastiche*

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Reblozyl in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per le sindromi mielodisplastiche (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

#### *β-talassemia*

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Reblozyl in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica di età superiore a 6 mesi affetti da β-talassemia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Nei volontari sani e nei pazienti, luspatercept viene assorbito lentamente dopo la somministrazione sottocutanea, con C<sub>max</sub> nel siero spesso osservato circa 7 giorni dopo la dose, a tutti i livelli di dosaggio. L'analisi farmacocinetica (PK) di popolazione suggerisce che l'assorbimento di luspatercept nella circolazione sia lineare in una varietà di dosi studiate, e che l'assorbimento non sia significativamente influenzato dalla sede di iniezione sottocutanea (braccio, coscia o addome). La variabilità interindividuale nella AUC è stata di circa il 38% in pazienti affetti da SMD e del 36% in pazienti affetti da β-talassemia.

### Distribuzione

Alle dosi raccomandate, il volume medio apparente di distribuzione era di 9,68 l per pazienti affetti da SMD e 7,08 l per pazienti affetti da β-talassemia. Il piccolo volume di distribuzione indica che luspatercept è confinato principalmente nei fluidi extracellulari, coerentemente con la sua grande massa molecolare.

### Biotrasformazione

Si prevede che luspatercept sia catabolizzato in amminoacidi tramite il processo generale di degradazione delle proteine.

### Eliminazione

Non si prevede che luspatercept possa essere escreto nelle urine a causa della sua grande massa molecolare che è al di sopra della soglia di esclusione delle dimensioni di filtrazione glomerulare stimata. Alle dosi raccomandate la clearance totale media apparente è stata di 0,516 l/die per i pazienti affetti da SMD e di 0,437 l/die per i pazienti affetti da β-talassemia. L'emivita media nel

siero è stata di circa 13 giorni per i pazienti affetti da SMD e di 11 giorni per i pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia.

#### Linearità/Non linearità

L'aumento di  $C_{max}$  e AUC di luspatercept nel siero è approssimativamente proporzionale agli aumenti di dosaggio da 0,125 a 1,75 mg/kg. La clearance di luspatercept era indipendente da dosaggio o tempo.

Quando luspatercept è somministrato ogni tre settimane, la sua concentrazione sierica raggiunge lo stato stazionario dopo 3 dosi, con un tasso di accumulo di circa 1,5.

#### Risposta emoglobinica

Nei pazienti che hanno ricevuto <4 unità di trasfusione di RBC entro 8 settimane prima dello studio, l'Hb è aumentata entro 7 giorni dall'inizio del trattamento e l'aumento era correlato al tempo per raggiungere la  $C_{max}$  di luspatercept. Il maggiore aumento medio di Hb è stato osservato dopo la prima dose e ulteriori incrementi minori sono stati osservati dopo le dosi successive. I livelli di Hb sono tornati al valore basale dopo circa 6-8 settimane dall'ultima dose (da 0,6 a 1,75 mg/kg). L'aumento di esposizione sierica (AUC) di luspatercept è stato associato a un maggiore incremento dell'Hb in pazienti affetti da SMD o  $\beta$ -talassemia.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

L'analisi di PK della popolazione per luspatercept ha incluso pazienti di età compresa tra 18 e 95 anni, con un'età mediana di 72 anni per pazienti affetti da SMD e di 32 anni per pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia. Nessuna differenza clinicamente significativa nella AUC o nella clearance è stata riscontrata tra i gruppi di età (<65, 65-74 e  $\geq$ 75 anni per pazienti affetti da SMD; 18-23, 24-31, 32-41 e 42-66 anni per pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia).

##### *Compromissione epatica*

L'analisi di PK della popolazione per luspatercept ha incluso pazienti con funzionalità epatica normale (BIL, ALT e AST  $\leq$ ULN; N = 207), compromissione epatica lieve (BIL >1 – 1,5 x ULN, e ALT o AST >ULN; N = 160), insufficienza epatica moderata (BIL >1,5 – 3 x ULN, qualsiasi ALT o AST; N = 138) o insufficienza epatica severa (BIL >3 x ULN, qualsiasi ALT o AST; N = 40) come definito dai criteri di disfunzione epatica del National Cancer Institute. Non sono stati osservati effetti delle categorie di funzionalità epatica, di enzimi epatici elevati (ALT o AST, fino a 3 x ULN) e di BIL totale elevata (4 – 246  $\mu$ mol/l) sulla clearance di luspatercept. Nessuna differenza clinicamente significativa nelle  $C_{max}$  e AUC medie allo stato stazionario è stata riscontrata tra i gruppi di funzionalità epatica. I dati di PK non sono sufficienti per i pazienti con enzimi epatici (ALT o AST)  $\geq$ 3 x ULN.

##### *Compromissione renale*

L'analisi di PK della popolazione per luspatercept ha incluso pazienti con funzione renale normale (eGFR  $\geq$ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; N = 315), lieve compromissione renale (eGFR da 60 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; N = 171) o moderata compromissione renale (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; N = 59). Nessuna differenza clinicamente significativa nelle  $C_{max}$  e AUC medie allo stato stazionario è stata riscontrata tra gruppi di funzionalità renale. Non sono disponibili dati di PK per i pazienti con compromissione renale grave (eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) o malattia renale allo stadio terminale.

#### Altri fattori intrinseci

Le seguenti caratteristiche della popolazione non hanno alcun effetto clinicamente significativo sulla AUC o sulla clearance di luspatercept: sesso e razza (asiatica vs caucasica).

Le seguenti caratteristiche basali della malattia non hanno avuto effetti clinicamente significativi sulla clearance di luspatercept: livello di eritropoietina sierica, carico trasfusionale di RBC, sideroblasti ad anello da SMD, genotipo della  $\beta$ -talassemia ( $\beta$ 0/ $\beta$ 0 vs non- $\beta$ 0/ $\beta$ 0) e splenectomia.

Il volume di distribuzione e la clearance di luspatercept aumentavano con l'aumentare del peso corporeo, a supporto del regime di dosaggio basato sul peso corporeo.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicità a dosi singole e a dosi ripetute

A seguito della somministrazione ripetuta di luspatercept nei ratti, le tossicità includevano: glomerulonefrite membranosa-proliferativa; congestione, necrosi e/o mineralizzazione delle ghiandole surrenali; vacuolizzazione e necrosi epatocellulare; mineralizzazione dello stomaco ghiandolare; riduzione del peso di cuore e polmoni non associata a risultati istologici. Un'osservazione clinica di gonfiore degli arti posteriori/piedi è stata riscontrata in diversi studi condotti su ratti e conigli (compresi studi su giovani animali e tossicità riproduttiva). In un giovane ratto ciò era correlato a livello istopatologico alla formazione di nuovo osso, fibrosi e infiammazione. La glomerulonefrite membranosa-proliferativa è stata osservata anche nelle scimmie. Altre tossicità nelle scimmie hanno incluso: degenerazione vascolare e infiltrati infiammatori nel plesso coroideo.

Per lo studio di tossicità di 6 mesi, lo studio di maggior durata condotto sulle scimmie, il livello al quale non vengono osservati effetti avversi (NOAEL) è stato di 0,3 mg/kg (0,3 volte l'esposizione clinica a 1,75 mg/kg ogni 3 settimane). Un NOAEL non è stato identificato nei ratti e il livello più basso al quale vengono osservati effetti avversi (LOAEL) nello studio sui ratti di 3 mesi è stato di 1 mg/kg (0,9 volte l'esposizione clinica a 1,75 mg/kg ogni 3 settimane).

#### Carcinogenesi e mutagenesi

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità né di mutagenicità con luspatercept. Malignità ematologiche sono state osservate in 3 ratti su 44 esaminati nel gruppo con dose più alta (10 mg/kg) nello studio definitivo sulla tossicità giovanile. Il verificarsi di questi tumori negli animali giovani è insolito e la correlazione con la terapia con luspatercept non può essere esclusa. Alla dose di 10 mg/kg, alla quale sono stati riscontrati i tumori, l'esposizione rappresenta un'esposizione maggiore di circa 4 volte l'esposizione stimata a una dose clinica di 1,75 mg/kg ogni tre settimane.

Nessun'altra lesione proliferativa o pre-neoplastica, attribuibile a luspatercept, è stata osservata in alcuna specie in altri studi non clinici di sicurezza condotti con luspatercept, incluso lo studio di 6 mesi condotto sulle scimmie.

#### Fertilità

In uno studio di fertilità sui ratti la somministrazione di luspatercept alle femmine a dosi superiori alla dose umana massima attualmente raccomandata ha ridotto il numero medio di corpi lutei, impianti ed embrioni vitali. Non sono stati osservati tali effetti quando l'esposizione in animali è stata di 1,5 volte l'esposizione clinica. Gli effetti sulla fertilità nei ratti di sesso femminile sono stati reversibili dopo un periodo di recupero di 14 settimane.

La somministrazione di luspatercept ai ratti maschi a dosi superiori alla dose umana massima attualmente raccomandata non ha avuto alcun effetto avverso sugli organi riproduttivi maschili o sulla loro capacità di accoppiarsi e produrre embrioni vitali. La dose più alta testata in ratti di sesso maschile ha fornito un'esposizione di circa 7 volte l'esposizione clinica.

#### Sviluppo embrio-fetale (EFD)

Studi tossicologici sullo sviluppo embrio-fetale (studi per individuare l'intervallo di dosaggio e definitivi) sono stati condotti in ratti e conigli in gravidanza. Negli studi definitivi, dosi fino a 30 mg/kg o 40 mg/kg ogni settimana sono state somministrate due volte durante il periodo di organogenesi. Luspatercept è stato un agente tossico selettivo dello sviluppo (madre non interessata; feto interessato) nei ratti e un agente tossico dello sviluppo materno e fetale (madre e feto interessati) nel coniglio. Sono stati osservati effetti embrio-fetali in entrambe le specie che includevano riduzioni nel numero di feti vivi e nel peso corporeo fetale, aumento del

riassorbimento, perdita post-impianto e variazioni scheletriche nonché, nei feti di conigli, malformazioni di costole e vertebre. In entrambe le specie gli effetti di luspatercept sono stati osservati negli studi EFD alla dose più bassa testata di 5 mg/kg, che corrisponde a un'esposizione stimata nei ratti e nei conigli di circa, rispettivamente, 2,7 e 5,5 volte superiore ai livelli clinici di esposizione stimata.

#### Sviluppo pre e post natale

In uno studio sullo sviluppo pre e post-natale, con livelli di dose di 3, 10 o 30 mg/kg somministrati una volta ogni 2 settimane a partire dal giorno 6 di gestazione (GD) e fino al giorno 20 post-natale (PND), gli esiti avversi a tutte le dosi consistevano: in una riduzione del peso dei cuccioli F<sub>1</sub> in entrambi i sessi alla nascita, durante l'allattamento e post-svezzamento (PND 28); pesi corporei inferiori durante la fase iniziale del periodo precedente l'accoppiamento (Settimane 1 e 2) nelle femmine F<sub>1</sub> (avversi solo a 30 mg/kg/dose) e pesi corporei inferiori nei maschi F<sub>1</sub> durante il periodo precedente l'accoppiamento, durante l'accoppiamento e post-accoppiamento; sono stati inoltre osservati microscopici riscontri renali nei cuccioli F<sub>1</sub>. I riscontri non avversi includevano inoltre maturazione sessuale maschile ritardata alle dosi di 10 e 30 mg/kg. Il ritardo nella crescita e i riscontri renali avversi, nella generazione F<sub>1</sub>, hanno precluso la determinazione di un NOAEL per la tossicità generale e dello sviluppo di F<sub>1</sub>. Tuttavia non vi è stato alcun effetto sugli indici comportamentali, la fertilità o i parametri riproduttivi a qualsiasi livello di dosaggio in entrambi i sessi, pertanto il NOAEL per le valutazioni comportamentali, la fertilità e la funzione riproduttiva negli animali F<sub>1</sub> è stato considerato il dosaggio di 30 mg/kg. Luspatercept viene trasferito attraverso la placenta di femmine di ratto e coniglio gravide e viene escreto nel latte dei ratti che allattano.

#### Tossicità giovanile

In uno studio sui ratti giovani luspatercept è stato somministrato dal giorno 7 post-natale (PND) al 91 PND a 0, 1, 3 o 10 mg/kg. Molti dei risultati osservati negli studi di tossicità a dose ripetuta nei ratti adulti si sono riscontrati nei ratti giovani. Questi risultati includevano glomerulonefrite nel rene, emorragia/congestione, necrosi e mineralizzazione della ghiandola surrenale, mineralizzazione della mucosa gastrica, pesi inferiori del cuore e gonfiore di arti posteriori/piedi. I risultati relativi a luspatercept specifici nei ratti giovani includevano atrofia/ipoplasia tubulare del midollare interno del rene, ritardi nell'età media di maturazione sessuale nei maschi, effetti sulla performance riproduttiva (indici di accoppiamento inferiori) e riduzioni non avverse nella densità minerale ossea in ratti di sesso sia maschile sia femminile. Gli effetti sulla performance riproduttiva sono stati osservati dopo un periodo di recupero superiore a 3 mesi, il che suggerisce un effetto permanente. Sebbene non si sia proceduto all'esame della reversibilità dell'atrofia/ipoplasia tubulare, questi effetti sono altresì considerati irreversibili. Sono stati osservati effetti avversi sui reni e sull'apparato riproduttivo a livelli di esposizione clinicamente rilevanti e alla dose minima testata, pertanto non è stato stabilito un NOAEL. Inoltre sono state osservate malignità ematologiche in 3 ratti su 44 esaminati nel gruppo con la dose più alta (10 mg/kg). Tutti questi risultati sono considerati potenziali rischi nei pazienti pediatrici.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido citrico monoidrato (E330)

Citrato di sodio (E331)

Polisorbato 80

Saccarosio

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)

## **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

## **6.3 Periodo di validità**

### Flaconcino non aperto

3 anni.

### Dopo la ricostituzione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso del medicinale ricostituito, quando viene conservato nel contenitore originale, è stata dimostrata per un massimo di 8 ore a temperatura ambiente ( $\leq 25$  °C) o per un massimo di 24 ore a 2 °C - 8 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Qualora non venga utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'utilizzo e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore a 2 °C - 8 °C.

Non congelare la soluzione ricostituita.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

### Reblozyl 25 mg polvere per soluzione iniettabile

Flaconcino di vetro di tipo I da 3 ml con un rivestimento interno idrorepellente chiuso con un tappo in gomma di bromobutile e un sigillo in alluminio con cappuccio a strappo in polipropilene giallo.

### Reblozyl 75 mg polvere per soluzione iniettabile

Flaconcino di vetro di tipo I da 3 ml con un rivestimento interno idrorepellente chiuso con un tappo in gomma di bromobutile e un sigillo in alluminio con cappuccio a strappo in polipropilene arancione.

Confezione: 1 flaconcino

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Reblozyl deve essere ricostituito con delicatezza prima della somministrazione. Evitare di scuotere in modo energico.

### Ricostituzione del prodotto

Reblozyl è fornito come polvere liofilizzata per la ricostituzione prima dell'uso. Per la ricostituzione di Reblozyl deve essere usata solo acqua per preparazioni iniettabili (WFI).

Si deve ricostituire un numero appropriato di flaconcini di Reblozyl per raggiungere la dose desiderata. Per la ricostituzione deve essere usata una siringa graduata in modo tale da assicurare un dosaggio accurato.

I seguenti passaggi devono essere seguiti per la ricostituzione:

1. Rimuovere il cappuccio colorato dal flaconcino e pulire con un batuffolo imbevuto di alcol.
2. Reblozyl 25 mg polvere per soluzione iniettabile  
Aggiungere 0,68 ml di WFI nel flaconcino mediante una siringa appositamente graduata e dotata di un ago atto a dirigere il flusso sulla polvere liofilizzata. Lasciare riposare per un minuto. Ogni flaconcino monodose da 25 mg rilascerà almeno 0,5 ml di luspatercept 50 mg/ml.

Reblozyl 75 mg polvere per soluzione iniettabile

Aggiungere 1,6 ml di WFI nel flaconcino mediante una siringa appositamente graduata e dotata di un ago atto a dirigere il flusso sulla polvere liofilizzata. Lasciare riposare per un minuto. Ogni flaconcino monodose da 75 mg rilascerà almeno 1,5 ml di luspatercept 50 mg/ml.

3. Gettare l'ago e la siringa utilizzati per la ricostituzione. Non usarli per l'iniezione sottocutanea.
4. Agitare delicatamente il flaconcino con un movimento circolare per 30 secondi. Smettere di agitare e lasciare il flaconcino in posizione verticale per 30 secondi.
5. Ispezionare il flaconcino per controllare che non vi sia polvere non dissolta nella soluzione. Se si osserva polvere non dissolta, ripetere il punto 4 fino a quando la polvere non si sia completamente dissolta.
6. Capovolgere il flaconcino e agitare delicatamente in posizione capovolta per 30 secondi. Riportare il flaconcino in posizione verticale e lasciarlo riposare per 30 secondi.
7. Ripetere il punto 6 altre sette volte per garantire la completa ricostituzione del materiale sui lati del flaconcino.
8. Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita prima della somministrazione. Quando adeguatamente miscelata, la soluzione ricostituita di Reblozyl è una soluzione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle estranee visibili. Non utilizzare se è visibile prodotto non dissolto o particelle estranee.
9. Se la soluzione ricostituita non viene utilizzata immediatamente, vedere paragrafo 6.3 per le condizioni di conservazione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Paesi Bassi

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Celgene Distribution B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Paesi Bassi

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Il RMP aggiornato deve essere presentato entro la tempistica concordata con il CHMP.

### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Reblozyl in ciascun Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del programma educativo, tra cui i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'autorità nazionale competente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a garantire che, in ogni Stato membro in cui è commercializzato Reblozyl, tutti gli operatori sanitari che intendano prescrivere Reblozyl siano provvisti di un kit informativo per operatori sanitari contenente quanto segue:

1. Informazioni su dove trovare l'RCP più recente
2. Lista di controllo per gli operatori sanitari
3. Scheda della paziente (solamente per le donne potenzialmente fertili).

#### **Lista di controllo per gli operatori sanitari**

La lista di controllo per gli operatori sanitari deve essere usata prima di iniziare il trattamento, a ciascuna somministrazione e successivamente a intervalli regolari durante il follow-up. La lista di controllo per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti messaggi fondamentali:

- Informazioni sugli studi condotti su animali da cui si evince la tossicità riproduttiva ed embrio-fetale di luspatercept, che è pertanto controindicato in gravidanza.
- Avvertenza che luspatercept è controindicato in gravidanza e per le donne potenzialmente fertili che non adottano un metodo contraccettivo efficace.
- Necessità di offrire consulenza prima di iniziare il trattamento e regolarmente in seguito in relazione al potenziale rischio teratogeno di luspatercept e alle azioni necessarie per minimizzare tale rischio.
- Obbligo di eseguire un test di gravidanza e verificarne i risultati da parte del medico prescrittore prima di avviare il trattamento. Detto test deve essere ripetuto a idonei intervalli.
- Uso di metodi contraccettivi altamente efficaci da parte delle pazienti durante il trattamento con luspatercept.
- Divieto di avere una gravidanza nel corso del trattamento. In caso di gravidanza o pianificazione della stessa da parte della paziente, la terapia deve essere sospesa. Nel corso del trattamento con luspatercept e per almeno 3 mesi successivi alla sua interruzione, le donne potenzialmente fertili sono tenute ad adottare metodi contraccettivi altamente efficaci.
- Necessità di offrire consulenza in caso di gravidanza e valutazione dei relativi esiti.
- Ricordare alla paziente che, in caso di gravidanza nel periodo di trattamento con luspatercept o entro 3 mesi dall'interruzione dello stesso, è tenuta a riferire tale evento all'operatore sanitario, all'autorità nazionale competente e/o a Celgene mediante l'indirizzo e-mail locale o visitando il sito all'URL riportato nel materiale informativo, indipendentemente dagli esiti avversi osservati.

#### **Scheda della paziente (solamente per le donne potenzialmente fertili).**

La scheda della paziente deve essere consegnata alle donne potenzialmente fertili dall'operatore sanitario all'inizio del trattamento. L'operatore sanitario deve chiedere alle donne potenzialmente fertili di confermare se sono in possesso della scheda della paziente prima di ciascuna somministrazione successiva e deve fornire loro ulteriori schede se necessario. Nella scheda della paziente devono essere riportati i seguenti messaggi fondamentali:

- Prima di iniziare il trattamento con luspatercept le donne potenzialmente fertili devono risultare negative a un test di gravidanza.
- Nel corso del trattamento con luspatercept e per almeno 3 mesi successivi alla sua interruzione, le donne potenzialmente fertili sono tenute a utilizzare almeno un metodo contraccettivo altamente efficace.
- Obbligo di riferire al medico un'eventuale gravidanza sospetta o confermata durante il periodo di trattamento e nei 3 mesi successivi alla sua interruzione.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA ESTERNA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Reblozyl 25 mg polvere per soluzione iniettabile  
luspatercept

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 25 mg di luspatercept. Dopo la ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 50 mg di luspatercept.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: acido citrico monoidrato (E330), citrato di sodio (E331), polisorbato 80, saccarosio, acido cloridrico, idrossido di sodio.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per soluzione iniettabile.

1 flaconcino

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1452/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

REBLOZYL 25 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Reblozyl 25 mg polvere per iniezione  
luspatercept  
SC

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA ESTERNA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Reblozyl 75 mg polvere per soluzione iniettabile  
luspatercept

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 75 mg di luspatercept. Dopo la ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 50 mg di luspatercept.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: acido citrico monoidrato (E330), citrato di sodio (E331), polisorbato 80, saccarosio, acido cloridrico, idrossido di sodio.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per soluzione iniettabile.

1 flaconcino

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1452/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

REBLOZYL 75 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Reblozyl 75 mg polvere per iniezione  
luspatercept  
SC

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

**Reblozyl 25 mg polvere per soluzione iniettabile**

**Reblozyl 75 mg polvere per soluzione iniettabile**

luspatercept

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Reblozyl e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Reblozyl
3. Come viene somministrato Reblozyl
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Reblozyl
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Reblozyl e a cosa serve

Reblozyl contiene il principio attivo luspatercept. È utilizzato per:

#### Sindromi mielodisplastiche

Le sindromi mielodisplastiche (SMD) sono un insieme di molti e diversi disturbi del sangue e del midollo osseo.

- I globuli rossi diventano anomali e non si sviluppano in modo appropriato.
- I pazienti possono manifestare numerosi segni e sintomi, tra cui una bassa conta di globuli rossi (anemia) e possono aver bisogno di trasfusioni di globuli rossi. Reblozyl è utilizzato negli adulti con anemia causata da SMD, che hanno bisogno di trasfusioni di globuli rossi. Viene utilizzato negli adulti che hanno già assunto o non sono in grado di assumere terapie a base di eritropoietina.

#### Beta-talassemia

La  $\beta$ -talassemia è una patologia del sangue che viene trasmessa attraverso i geni.

- Influisce sulla produzione di emoglobina.
- I pazienti possono manifestare numerosi segni e sintomi, tra cui una bassa conta di globuli rossi (anemia) e possono aver bisogno di trasfusioni di globuli rossi.

Reblozyl è usato negli adulti con  $\beta$ -talassemia che hanno bisogno di trasfusioni di globuli rossi.

#### Come agisce Reblozyl

Reblozyl migliora la capacità dell'organismo di produrre globuli rossi, i quali contengono emoglobina, una proteina che trasporta l'ossigeno in tutto il corpo. Man mano che l'organismo produce altri globuli rossi, i livelli di emoglobina aumentano.

L'assunzione di Reblozyl riduce la necessità di trasfusioni di globuli rossi.

- Le trasfusioni regolari di sangue possono causare livelli eccessivamente alti di ferro nel sangue e in diversi organi del corpo. Ciò può diventare dannoso con il passare del tempo.

## **2. Cosa deve sapere prima di ricevere Reblozyl**

### **Non usi Reblozyl**

- se è allergico a luspatercept o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è in corso una gravidanza (vedere il paragrafo sulla gravidanza)

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima che le venga somministrato questo medicinale se:

- è un paziente affetto da  $\beta$ -talassemia e le è stata asportata la milza. Può esistere un rischio elevato che si formi un coagulo di sangue. Il medico le illustrerà gli altri possibili fattori che possono aumentare il rischio, tra cui:
  - terapia ormonale sostitutiva o
  - un precedente coagulo di sangueIl medico può usare misure o medicinali preventivi per ridurre la possibilità che lei sviluppi un coagulo di sangue;
- ha mai avuto una pressione sanguigna elevata; questo perché Reblozyl può aumentarla. La pressione sanguigna verrà controllata prima della somministrazione di Reblozyl e per tutta la durata del trattamento.

### **Esami di routine**

Sarà sottoposto ad un esame del sangue prima di ciascuna somministrazione di questo medicinale. Questo perché il medico deve assicurarsi che il suo livello di emoglobina sia idoneo ai fini della somministrazione del trattamento.

Se ha problemi renali, il medico può farle eseguire degli esami aggiuntivi.

### **Bambini e adolescenti**

Questo medicinale non è raccomandato per l'uso da parte di bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

### **Altri medicinali e Reblozyl**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

### **Gravidanza**

- Questo medicinale non deve essere utilizzato durante la gravidanza e per almeno 3 mesi prima dell'inizio di una gravidanza. Reblozyl può causare danni al feto.
- Il medico provvederà a farle eseguire un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento.
- Se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

### **Allattamento**

- Non allatti con latte materno quando usa questo medicinale e per 3 mesi dopo l'ultima somministrazione. Non è noto se il medicinale passi nel latte materno.

### **Contracezione**

- Deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Reblozyl e per almeno 3 mesi dopo l'ultima somministrazione.

Parli con il medico in merito ai metodi contraccettivi che possono essere idonei mentre sta assumendo questo medicinale.

### **Fertilità**

Se è una donna, questo medicinale può causare problemi di fertilità. Ciò può influire sulla capacità di avere un bambino. Si rivolga al medico prima di usare questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Può avvertire stanchezza, vertigini, o svenire mentre usa Reblozyl. Se questo accade, non guidi veicoli o non usi strumenti o macchinari e contatti immediatamente il medico.

### **Reblozyl contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

## **3. Come viene somministrato Reblozyl**

Prima che le venga somministrato questo medicinale, il medico le avrà fatto eseguire gli esami del sangue e avrà deciso che lei ha bisogno di Reblozyl.

Reblozyl verrà somministrato mediante un'iniezione sotto la pelle (via sottocutanea).

### **Quanto medicinale le verrà somministrato**

La dose è basata sul peso in chilogrammi. Le iniezioni saranno somministrate da un medico, un infermiere o un altro operatore sanitario.

- La dose iniziale raccomandata è di 1,0 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo.
- Questa dose deve essere somministrata una volta ogni tre settimane.
- Il medico controllerà i suoi progressi e, se necessario, potrà modificare la dose.

Il medico monitorerà la sua pressione sanguigna mentre utilizza Reblozyl.

### *Sindromi mielodisplastiche*

La massima dose singola è di 1,75 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo.

### *Beta-talassemia*

La massima dose singola è di 1,25 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo.

### **Se dimentica una dose**

Se dimentica un'iniezione di Reblozyl o un appuntamento viene ritardato, riceverà un'iniezione di Reblozyl non appena possibile. Quindi il suo dosaggio proseguirà come prescritto, con un intervallo di almeno 3 settimane tra le dosi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Effetti indesiderati gravi**

**Informi immediatamente il medico** se nota quanto segue:

- difficoltà a camminare o parlare, vertigini, perdita di equilibrio e coordinazione, intorpidimento o paralisi di viso, braccia o gambe (spesso in un lato del corpo), visione annebbiata. Questi possono tutti essere sintomi di un ictus;

- coaguli di sangue
- gonfiore nella zona intorno agli occhi, del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola
- reazioni allergiche
- eruzioni cutanee

**Altri effetti indesiderati comprendono:**

**Effetti indesiderati molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- infezione del torace
- difficoltà respiratorie o respiro affannoso
- infezione del tratto urinario
- vertigini, mal di testa
- diarrea, sensazione di malessere (nausea)
- mal di schiena, dolore osseo o articolare
- sensazione di stanchezza o debolezza

**Effetti indesiderati comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- sintomi influenzali
- svenimento, vertigini
- pressione sanguigna elevata non associata ad alcun sintomo o con mal di testa
- rossore, sensazione di bruciore e dolore al sito di iniezione (reazioni al sito di iniezione)
- livello elevato di acido urico nel sangue (evidenziato negli esami)

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare Reblozyl**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione e sul flaconcino dopo "Scad./EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Flaconcini non aperti: conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la prima apertura e ricostituzione, Reblozyl deve essere utilizzato immediatamente. Se non usato immediatamente, quando è conservato nella confezione originale, il medicinale ricostituito può essere conservato per un massimo di 8 ore a temperatura ambiente ( $\leq 25$  °C) o per un massimo di 24 ore a 2°C – 8°C.

Non congelare la soluzione ricostituita.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Reblozyl

- Il principio attivo è luspatercept. Ogni flaconcino contiene 25 mg o 75 mg di luspatercept. Dopo la ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 50 mg di luspatercept.
- Gli altri componenti sono acido citrico monoidrato (E330), citrato di sodio (E331), polisorbato 80, saccarosio, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH) e idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH).

### Descrizione dell'aspetto di Reblozyl e contenuto della confezione

Reblozyl è una polvere per soluzione iniettabile di colore da bianco a biancastro. Reblozyl è fornito in flaconcini di vetro contenenti 25 mg o 75 mg di luspatercept.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Paesi Bassi

### Produttore

Celgene Distribution B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Paesi Bassi

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

### Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

-----  
**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.

#### Conservazione del prodotto

##### *Flaconcino non aperto*

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

##### *Soluzione ricostituita*

Quando è conservato nella confezione originale, la stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo del medicinale ricostituito è stata dimostrata per un massimo di 8 ore a temperatura ambiente ( $\leq 25$  °C) o per un massimo di 24 ore a 2 °C - 8 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Qualora non venga utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'utilizzo e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore a 2 °C - 8 °C.

Non congelare la soluzione ricostituita.

#### Calcolo della dose

La dose totale, in base al peso del paziente (kg), può essere calcolata come segue:

Dose totale (mg) = dose (mg) x peso del paziente (kg) ogni tre settimane.

#### Istruzioni per la ricostituzione

Reblozyl è fornito come polvere liofilizzata da ricostituire con acqua per preparazioni iniettabili (WFI). Per la ricostituzione deve essere usata una siringa graduata in modo tale da assicurare un dosaggio accurato. Vedere la Tabella 1.

**Tabella 1. Tabella di ricostituzione di Reblozyl**

Concentrazione	Quantità di WFI necessaria per la ricostituzione	Concentrazione post-ricostituzione (valore nominale)
Flaconcino da 25 mg	0,68 ml	50 mg/ml (0,5 ml)
Flaconcino da 75 mg	1,6 ml	50 mg/ml (1,5 ml)

1. Rimuovere il cappuccio colorato dal flaconcino e pulire con un batuffolo imbevuto di alcol.
2. Aggiungere la WFI nel flaconcino mediante una siringa appositamente graduata e dotata di un ago atto a dirigere il flusso sulla polvere liofilizzata. Lasciare riposare per un minuto.
3. Gettare l'ago e la siringa utilizzati per la ricostituzione. Non usarli per l'iniezione sottocutanea.
4. Agitare delicatamente il flaconcino con un movimento circolare per 30 secondi. Smettere di agitare e lasciare il flaconcino in posizione verticale per 30 secondi.
5. Ispezionare il flaconcino per controllare che non vi sia polvere non dissolta nella soluzione. Se si osserva polvere non dissolta, ripetere il punto 4 fino a quando la polvere non si sia completamente dissolta.
6. Capovolgere il flaconcino e agitare delicatamente in posizione capovolta per 30 secondi. Riportare il flaconcino in posizione verticale e lasciarlo riposare per 30 secondi.
7. Ripetere il punto 6 altre sette volte per garantire la completa ricostituzione del materiale sui lati del flaconcino.
8. Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita prima della somministrazione. Quando adeguatamente miscelata, la soluzione ricostituita di Reblozyl è una soluzione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle estranee visibili. Non utilizzare se sono visibili del prodotto non dissolto o particelle estranee.
9. Se la soluzione ricostituita non viene utilizzata immediatamente, vedere il paragrafo *Conservazione del prodotto* di cui sopra.

#### Modo di somministrazione

Se la soluzione di Reblozyl è stata refrigerata dopo la ricostituzione, estrarre dal frigorifero 15-30 minuti prima dell'iniezione, per consentire al prodotto di raggiungere la temperatura ambiente. Questo renderà l'iniezione più agevole.

Il volume massimo raccomandato di medicinale per sede di iniezione è di 1,2 ml. Se sono necessari più di 1,2 ml, il volume totale di Reblozyl deve essere suddiviso in iniezioni separate di volume uguale e somministrato in sedi separate. Ricostituire un numero appropriato di flaconcini di Reblozyl per raggiungere la dose desiderata.

Iniettare Reblozyl per via sottocutanea nel braccio, nella coscia o nell'addome.

Se sono necessarie iniezioni multiple, usare per ogni iniezione sottocutanea una nuova siringa e un nuovo ago. Gettare qualsiasi frazione inutilizzata. Non somministrare più di una dose da un flaconcino.

Smaltimento

Smaltire il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale in conformità alla normativa locale vigente.