

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Reblozyl 25 mg, poudre pour solution injectable
Reblozyl 75 mg, poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Reblozyl 25 mg, poudre pour solution injectable

Chaque flacon contient 25 mg de luspatercept. Après reconstitution, chaque ml de solution contient 50 mg de luspatercept.

Reblozyl 75 mg, poudre pour solution injectable

Chaque flacon contient 75 mg de luspatercept. Après reconstitution, chaque ml de solution contient 50 mg de luspatercept.

Luspatercept est produit à partir de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable (poudre pour injection).

Poudre lyophilisée de couleur blanc à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Reblozyl est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidérobastes en couronne et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles (voir rubrique 5.1).

Reblozyl est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion associée à une beta-thalassémie (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Reblozyl doit être instauré par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies hématologiques.

Posologie

Avant chaque administration de Reblozyl, le taux d'hémoglobine (Hb) des patients doit être mesuré. Si le patient a reçu une transfusion de culots de globules rouges (CGR) avant l'administration, il convient de tenir compte du taux d'Hb avant la transfusion pour déterminer la dose.

Syndromes myélodysplasiques

La dose initiale recommandée de Reblozyl est de 1,0 mg/kg, administrée une fois toutes les 3 semaines.

Chez les patients qui n'ont pas atteint l'indépendance transfusionnelle en CGR après au moins 2 doses consécutives à la dose initiale de 1,0 mg/kg, la dose doit être augmentée à 1,33 mg/kg. Si les patients n'ont pas atteint l'indépendance transfusionnelle en CGR après au moins 2 doses consécutives à la dose de 1,33 mg/kg, la dose doit être augmentée à 1,75 mg/kg. Une augmentation de dose ne doit pas être effectuée plus fréquemment que toutes les 6 semaines (2 administrations) et ne doit pas excéder la dose maximale de 1,75 mg/kg toutes les 3 semaines. La dose ne doit pas être augmentée immédiatement après un report de dose. Pour les patients dont le taux d'Hb avant l'administration est > 9 g/dl et qui n'ont pas encore atteint l'indépendance transfusionnelle, une augmentation de la dose peut s'imposer à la discrétion du médecin ; le risque d'élévation du taux d'Hb au-dessus du seuil cible avec une transfusion concomitante ne peut pas être exclu.

En cas de perte de réponse du patient (c.à-d. indépendance transfusionnelle), la dose doit être augmentée d'un palier de dose.

β -thalassémie

La dose initiale recommandée de Reblozyl est de 1,0 mg/kg, administrée une fois toutes les 3 semaines.

Chez les patients qui n'atteignent pas de réponse, définie comme une réduction du besoin transfusionnel en CGR d'au moins un tiers après 2 doses consécutives (6 semaines) ou plus à la dose initiale de 1,0 mg/kg, la dose doit être augmentée à 1,25 mg/kg. La dose ne doit pas être augmentée au-delà de la dose maximale de 1,25 mg/kg toutes les 3 semaines.

En cas de perte de réponse du patient (si le besoin transfusionnel en CGR augmente de nouveau après une réponse initiale), la dose doit être augmentée d'un palier de dose.

SMD et β -thalassémie

Réduction et interruption de la posologie

En cas d'augmentation du taux d'Hb > 2 g/dl au cours des 3 semaines de traitement par luspatercept en l'absence de transfusion, la dose de Reblozyl doit être réduite d'un palier de dose.

Si le taux d'Hb est \geq 11,5 g/dl en l'absence de transfusion pendant au moins 3 semaines, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'Hb soit \leq 11,0 g/dl. Dans le cas d'une augmentation concomitante rapide du taux d'Hb (> 2 g/dl au cours des 3 semaines en l'absence de transfusion), une réduction de la dose au palier inférieur (minimum 0,8 mg/kg) doit être envisagée après le report de dose.

La dose ne doit pas être réduite en dessous de 0,8 mg/kg.

Les paliers de réduction de doses pendant le traitement par luspatercept sont décrits ci-dessous.

Tableau 1 : Réductions de dose en cas de SMD

Dose actuelle	Réduction de la dose
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tableau 2 : Réductions de dose en cas de β -thalassémie

Dose actuelle	Réduction de la dose
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Si des patients présentent des réactions indésirables persistantes liées au traitement, de grade 3 ou supérieur (voir rubrique 4.8), le traitement doit être retardé jusqu'à l'amélioration ou la résolution de ces réactions

Après une interruption, le traitement devra être repris à la dose précédente ou à la dose immédiatement inférieure conformément aux instructions concernant la réduction de la dose.

Doses oubliées

Si une administration du traitement prévue est oubliée ou retardée, le traitement par Reblozyl doit être administré dès que possible et les administrations doivent se poursuivre conformément à la prescription avec un intervalle d'au moins 3 semaines entre deux doses.

Patients avec perte de réponse

Si des patients présentent des signes de perte de réponse avec Reblozyl, les éventuels facteurs de causalité (p. ex. un événement hémorragique) doivent être évalués. Une fois les causes typiques de perte de réponse hématologique exclues, une augmentation de la dose devra être envisagée tel que décrit précédemment selon l'indication traitée.

Arrêt du traitement

Reblozyl doit être arrêté en l'absence de réduction du besoin transfusionnel pour le patient après 9 semaines de traitement (3 doses) au palier de dose maximal, si l'échec de réponse ne peut être expliqué autrement (p. ex. hémorragie, intervention chirurgicale, autres maladies concomitantes) ou à tout moment en cas de survenue d'une toxicité inacceptable.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Reblozyl (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une bilirubine totale (BIL) supérieure à la limite supérieure de la normale (LSN) et/ou un taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) $< 3 \times$ LSN (voir rubrique 5.2). En l'absence de données, aucune adaptation posologique particulière ne peut être recommandée pour les patients avec un taux d'ALAT ou d'ASAT $\geq 3 \times$ LSN ou une lésion hépatique de grade ≥ 3 selon les CTCAE voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une atteinte légère ou modérée de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 90 et ≥ 30 ml/min/1,73 m²). En l'absence de données cliniques, aucune adaptation posologique particulière ne peut être recommandée pour les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 5.2). En cas d'insuffisance rénale, la fonction rénale des patients doit être étroitement surveillée conformément à la prise en charge de référence.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Reblozyl dans la population pédiatrique dans l'indication du syndrome myélodysplasique ou chez les patients pédiatriques âgés de moins de 6 ans dans la β -thalassémie. Pour les données précliniques, voir les rubriques 5.3.

La sécurité et l'efficacité de Reblozyl chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies dans la β -thalassémie. Pour les données précliniques, voir les rubriques 5.3.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Après reconstitution, la solution de Reblozyl doit être injectée par voie sous-cutanée dans la partie supérieure du bras, la cuisse ou l'abdomen. Le volume posologique total exact de solution reconstituée requis pour le patient doit être calculé et lentement prélevé du/des flacon(s) à usage unique à l'aide d'une seringue.

Le volume maximal recommandé de médicament par site d'injection est de 1,2 ml. S'il est nécessaire d'administrer plus de 1,2 ml, le volume total doit alors être divisé en plusieurs injections d'un volume équivalent et réparti sur plusieurs sites d'injection.

Si plusieurs injections sont nécessaires, une seringue et une aiguille neuves doivent être utilisées pour chaque injection sous-cutanée. Il ne doit pas être administré plus d'une dose par flacon.

Si la solution de Reblozyl a été réfrigérée après reconstitution, elle doit être sortie du réfrigérateur 15 à 30 minutes avant l'injection pour revenir à température ambiante. Cela permettra une injection moins désagréable.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse (voir rubrique 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés

Événements thromboemboliques

Chez les patients atteints de β -thalassémie, des événements thromboemboliques (ETE) ont été rapportés chez 3,6 % (8/223) des patients traités par luspatercept dans une étude clinique contrôlée. Les ETE rapportés incluaient une thrombose veineuse profonde (TVP), une thrombose de la veine porte, une embolie pulmonaire et un accident vasculaire cérébral ischémique (voir rubrique 4.8). Tous les patients présentant des ETE avaient subi une splénectomie et présentaient au moins un autre facteur de risque de développer un ETE (p. ex. antécédents de thrombocytose ou utilisation concomitante d'une hormonothérapie substitutive). La survenue des ETE n'était pas corrélée avec l'augmentation du taux d'Hb. Le bénéfice potentiel du traitement par luspatercept doit être évalué par rapport au risque potentiel d'ETE chez les patients atteints de β -thalassémie ayant subi une splénectomie et présentant d'autres facteurs de risque de développer un ETE. Une thromboprophylaxie doit être envisagée conformément aux recommandations cliniques en vigueur chez les patients atteints de β -thalassémie avec un risque élevé de thrombose.

Augmentation de la pression artérielle

Dans les études cliniques contrôlées dans le cadre du SMD et de la β -thalassémie, les patients traités par luspatercept présentaient une augmentation moyenne de la pression artérielle systolique et diastolique de 5 mmHg par rapport à la référence (voir rubrique 4.8). La pression artérielle doit être mesurée avant chaque administration de luspatercept. En cas d'hypertension persistante ou d'aggravation d'une hypertension existante, les patients doivent être traités pour l'hypertension conformément aux recommandations en vigueur.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude clinique formelle d'interaction n'a été réalisée. L'utilisation concomitante d'agents chélateurs du fer n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de luspatercept.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Reblozyl et jusqu'à au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. Avant de commencer le traitement par Reblozyl, les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse.

Grossesse

Le traitement par Reblozyl ne doit pas être instauré si la patiente est enceinte (voir rubrique 4.3). Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Reblozyl chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Reblozyl est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). En cas de survenue d'une grossesse chez une patiente, Reblozyl doit être interrompu.

Allaitement

L'excrétion du luspatercept ou de ses métabolites dans le lait maternel n'a pas été évaluée. Le luspatercept a été détecté dans le lait de rates allaitantes (voir rubrique 5.3). En raison des effets indésirables inconnus de luspatercept chez les nouveau-nés/nourrissons, la décision d'interrompre l'allaitement le temps du traitement par Reblozyl et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement ou d'interrompre le traitement par Reblozyl, doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Chez l'homme, l'effet de luspatercept sur la fertilité est inconnu. D'après les résultats observés chez les animaux, le luspatercept pourrait compromettre la fertilité féminine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Reblozyl peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La capacité à réagir lorsque l'on réalise ces tâches pourrait être altérée en raison d'un risque de fatigue, de vertiges, de sensations vertigineuses ou de syncope (voir rubrique 4.8). Par conséquent, les patients doivent être avisés de faire preuve de prudence jusqu'à ce qu'ils connaissent l'impact potentiel du traitement sur leur aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Syndromes myélodysplasiques

Les effets indésirables médicamenteux les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant Reblozyl (chez au moins 15 % des patients) étaient la fatigue, la diarrhée, l'asthénie, les nausées, les sensations vertigineuses, la dorsalgie et les céphalées. Les effets indésirables médicamenteux de grade 3 ou supérieur les plus fréquemment rapportés (chez au moins 2 % des patients) incluaient la syncope/présyncope, la fatigue, l'hypertension et l'asthénie. Les effets indésirables médicamenteux graves les plus fréquemment rapportés (chez au moins 2 % des patients) étaient les infections des voies urinaires, la dorsalgie et la syncope.

L'asthénie, la fatigue, les sensations vertigineuses et les céphalées sont survenues plus fréquemment pendant les 3 premiers mois de traitement.

Un arrêt du traitement pour cause d'effet indésirable est survenu chez 2,0 % des patients traités par luspatercept. Les effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement dans le bras luspatercept étaient la fatigue et les céphalées.

β-thalassémie

Les effets indésirables médicamenteux les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant Reblozyl (chez au moins 15 % des patients) étaient les céphalées, les douleurs osseuses et l'arthralgie. L'effet indésirable médicamenteux de grade 3 ou supérieur le plus fréquemment rapporté était l'hyperuricémie. Les effets indésirables les plus graves rapportés incluaient des événements thromboemboliques, avec notamment une thrombose veineuse profonde, un accident vasculaire cérébral ischémique, une thrombose de la veine porte et une embolie pulmonaire (voir rubrique 4.4).

Les douleurs osseuses, l'asthénie, la fatigue, les sensations vertigineuses et les céphalées sont survenues plus fréquemment pendant les 3 premiers mois de traitement.

Un arrêt du traitement pour cause d'effet indésirable est survenu chez 2,6 % des patients traités par luspatercept. Les effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement dans le bras luspatercept étaient l'arthralgie, la dorsalgie, les douleurs osseuses et les céphalées.

Liste tabulée des effets indésirables

La fréquence la plus élevée pour chaque effet indésirable qui a été observé et signalé dans les deux études pivots sur le SMD et la β-thalassémie est indiquée dans le Tableau 3 ci-dessous. Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par terme préféré. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), et très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 3. Effets indésirables médicamenteux (EI) chez des patients traités par Reblozyl dans le cadre d'un SMD et d'une β-thalassémie

Classe de systèmes d'organes	Terme préféré	Fréquence (tous grades) pour le SMD	Fréquence (tous grades) pour la β-thalassémie
Infections et infestations	bronchite	Très fréquent	Fréquent
	infection des voies urinaires	Très fréquent	Fréquent
	infection des voies aériennes supérieures	Fréquent	Très fréquent
	influenza	Fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire	hypersensibilité*	Fréquent	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	hyperuricémie	Fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux	sensations vertigineuses	Très fréquent	Très fréquent
	céphalées	Très fréquent	Très fréquent
	syncope/présyncope	Fréquent	Fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	vertige/vertige positionnel	Fréquent	Fréquent
Affections vasculaires	hypertension~	Fréquent	Fréquent
	événements thromboemboliques§	Fréquent	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	dyspnée	Très fréquent	Fréquent

Classe de systèmes d'organes	Terme préféré	Fréquence (tous grades) pour le SMD	Fréquence (tous grades) pour la β -thalassémie
Affections gastro-intestinales	diarrhée	Très fréquent	Très fréquent
	nausées	Très fréquent	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	dorsalgie	Très fréquent	Très fréquent
	arthralgie	Fréquent	Très fréquent
	douleurs osseuses	Fréquent	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue	Très fréquent	Très fréquent
	asthénie	Très fréquent	Fréquent
	réactions au site d'injection [#]	Fréquent	Fréquent

* L'hypersensibilité comprend un œdème palpébral, une hypersensibilité médicamenteuse, un gonflement du visage, un œdème périorbitaire, un œdème de la face, un angioœdème, un gonflement des lèvres, une éruption d'origine médicamenteuse.

~ Une réaction d'hypertension comprend une hypertension artérielle essentielle, une hypertension et une crise aiguë hypertensive

[#] Les réactions au site d'injection comprennent un érythème au site d'injection, un prurit au site d'injection, un gonflement au site d'injection et un rash au site d'injection.

[§] Les événements thromboemboliques incluent une thrombose veineuse profonde, une thrombose de la veine porte, un accident vasculaire cérébral ischémique et une embolie pulmonaire.

Description de certains effets indésirables

Douleur osseuse

Une douleur osseuse a été rapportée par 19,7 % des patients atteints de β -thalassémie traités par luspatercept (8,3 % pour le placebo) et par 2,6 % des patients atteints d'un SMD traités par luspatercept (3,9 % pour le placebo). Chez les patients atteints de β -thalassémie traités par luspatercept, la douleur osseuse était plus fréquente dans les 3 premiers mois (16,6 %) par rapport aux mois 4 à 6 (3,7 %). La plupart des effets indésirables (41 des 44 effets indésirables) étaient de grade 1 ou 2, avec 3 effets indésirables de grade 3. L'un des 44 effets indésirables était grave et 1 effet indésirable a entraîné l'arrêt du traitement.

Arthralgie

Une arthralgie a été rapportée par 19,3 % des patients atteints de β -thalassémie traités par luspatercept (11,9 % pour le placebo) et par 5,2 % des patients atteints d'un SMD traités par luspatercept (11,8 % pour le placebo). Dans le groupe des patients atteints de β -thalassémie traités par luspatercept, l'arthralgie a entraîné l'arrêt du traitement chez 2 patients (0,9 %).

Hypertension

Les patients traités par luspatercept ont présenté une augmentation moyenne de la pression artérielle systolique et diastolique de 5 mmHg par rapport à la référence, un effet qui n'a pas été observé chez les patients recevant le placebo. Une hypertension a été rapportée par 8,5 % des patients atteints d'un SMD traités par luspatercept (9,2 % pour le placebo) et par 8,1 % des patients atteints de β -thalassémie traités par luspatercept (2,8 % pour le placebo). Voir rubrique 4.4.

Chez les patients atteints d'un SMD, des effets indésirables de grade 3 ont été rapportés chez 5 patients (3,3 %) traités par luspatercept et chez 3 patients (3,9 %) recevant le placebo. Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une hypertension.

Chez les patients atteints de β -thalassémie, des effets indésirables de grade 3 ont été rapportés chez 4 patients (1,8 %) traités par luspatercept (0,0 % pour le placebo). Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une hypertension. Voir rubrique 4.4.

Hypersensibilité

Des effets indésirables de type hypersensibilité (y compris œdème palpébral, hypersensibilité médicamenteuse, gonflement du visage, œdème périorbitaire, œdème de la face, angioœdème, gonflement des lèvres, éruption d'origine médicamenteuse) ont été rapportés chez 4,6 % des patients

atteints d'un SMD (2,6 % pour le placebo) et chez 4,5 % des patients atteints de β -thalassémie traités par luspatercept (1,8 % pour le placebo). Dans le cadre des études cliniques, tous les effets indésirables étaient de grade 1/2. Dans le groupe des patients atteint de β -thalassémie traité par luspatercept, l'hypersensibilité a entraîné l'arrêt du traitement chez 1 patient (0,4 %).

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection (y compris érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, gonflement au site d'injection et rash au site d'injection) ont été rapportées chez 3,9 % des patients atteints d'un SMD (0,0 % pour le placebo) et chez 2,2 % des patients atteints de β -thalassémie traités par luspatercept (1,8 % pour le placebo). Dans les études cliniques, tous les effets indésirables étaient de grade 1 et aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Événements thromboemboliques

Des événements thromboemboliques (y compris thrombose veineuse profonde, thrombose de la veine porte, accident vasculaire cérébral ischémique et embolie pulmonaire) sont survenus chez 3,6 % des patients atteints de β -thalassémie traités par luspatercept (0,9 % pour le placebo). Tous les événements ont été rapportés chez des patients qui avaient subi une splénectomie et qui présentaient au moins un autre facteur de risque. Aucune différence dans les ETE n'a été observée entre les bras luspatercept et placebo chez les patients atteints d'un SMD. Voir rubrique 4.4.

Immunogénicité

Dans les études cliniques sur le SMD, une analyse de 260 patients atteints d'un SMD ayant été traités par luspatercept et qui étaient évaluable pour la présence d'anticorps anti-luspatercept a montré que 23 (8,8 %) patients atteints d'un SMD étaient positifs aux anticorps anti-luspatercept émergeant sous traitement, dont 9 (3,5 %) patients atteints d'un SMD qui présentaient des anticorps neutralisants contre le luspatercept.

Dans les études cliniques sur la β -thalassémie, une analyse de 284 patients atteints de β -thalassémie ayant été traités par luspatercept et qui étaient évaluable pour la présence d'anticorps anti-luspatercept a montré que 4 (1,4 %) patients atteints de β -thalassémie étaient positifs aux anticorps anti-luspatercept émergeant sous traitement, dont 2 (0,7 %) patients atteints de β -thalassémie qui présentaient des anticorps neutralisants contre le luspatercept.

La concentration sérique de luspatercept avait tendance à diminuer en présence d'anticorps neutralisants. Aucune réaction d'hypersensibilité systémique sévère n'a été rapportée chez les patients présentant des anticorps anti-luspatercept. Aucune association n'a été observée entre les réactions de type hypersensibilité ou les réactions au site d'injection et la présence d'anticorps anti-luspatercept.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage avec luspatercept pourrait entraîner une augmentation du taux d'Hb au-delà du niveau souhaité. En cas de surdosage, le traitement par luspatercept doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'Hb soit ≤ 11 g/dl.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : préparations antianémiques, autres préparations anti-anémiques, Code ATC : B03XA06.

Mécanisme d'action

Luspatercept, un agent de maturation érythroïde, est une protéine de fusion recombinante qui se lie à une sélection de ligands de la superfamille du facteur de croissance transformant- β (TGF- β). En se liant à des ligands endogènes spécifiques (p. ex. GDF-11, activine B), le luspatercept inhibe la signalisation via les Smad2/3, entraînant une maturation érythroïde par différenciation des précurseurs érythroïdes de stade avancé (normoblastes) dans la moelle osseuse. La signalisation de Smad2/3 est anormalement élevée dans les modèles de maladie caractérisés par une érythropoïèse inefficace, c.-à-d. les SMD et la β -thalassémie, et dans la moelle osseuse des patients atteints de SMD.

Efficacité et sécurité cliniques

Syndromes myélodysplasiques

L'efficacité et la sécurité d'emploi de luspatercept ont été évaluées dans un essai MEDALIST (ACE-536-MDS-001) de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, chez des patients adultes atteints d'anémie nécessitant des transfusions de CGR (≥ 2 unités/8 semaines) en raison d'un SMD de risque très faible, faible ou intermédiaire selon le score pronostique international révisé (IPSS-R) et avec des sidéoblastes en couronne (≥ 15 %). Les patients devaient avoir reçu un précédent traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) et avoir présenté une réponse insuffisante, être inéligibles à un traitement par ASE (considérés comme peu susceptibles de répondre à un traitement par ASE d'après une érythropoïétine sérique [EPO] > 200 U/l) ou être intolérants à un traitement par ASE. Les patients atteints d'un SMD avec délétion 5q (del5q) étaient exclus de l'essai.

Les patients des deux bras ont été traités pendant 24 semaines, puis ont continué le traitement s'ils présentaient des signes de bénéfice clinique et une absence de progression de la maladie. La levée de l'aveugle pour cette étude a été réalisée pour les analyses lorsque tous les patients avaient reçu au moins 48 semaines de traitement ou après l'arrêt du traitement.

Au total, 229 patients ont été randomisés pour recevoir du luspatercept 1,0 mg/kg (n = 153) ou un placebo (n = 76) par voie sous-cutanée toutes les 3 semaines. Au total, 128 (83,7 %) et 68 (89,5 %) des patients recevant respectivement, le luspatercept et le placebo, sont arrivés au terme des 24 semaines de traitement. Au total, 78 (51 %) et 12 (15,8 %) des patients recevant respectivement, le luspatercept et le placebo, sont arrivés au terme des 48 semaines de traitement. Une titration de la dose jusqu'à 1,75 mg/kg était autorisée. La dose pouvait être retardée ou réduite en fonction du taux d'Hb. Tous les patients étaient éligibles pour recevoir les meilleurs soins de support (MSS), qui comprenaient des transfusions de CGR, des agents chélateurs du fer, un traitement antibiotique, antiviral et antifongique, et un accompagnement nutritionnel, au besoin. Les principales caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans l'étude ACE-536-MDS-001 des patients atteints de SMD sont présentées dans le Tableau 4.

Tableau 4. Caractéristiques à l'inclusion dans l'étude ACE-536-MDS-001 des patients atteints de SMD présentant < 5 % de blastes dans la moelle osseuse

	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Données démographiques		
Âge^a (ans)		
Médiane (min ; max)	71 (40 ; 95)	72 (26 ; 91)
Catégories d'âge, n (%)		
< 64 ans	29 (19,0)	16 (21,1)
65 - 74 ans	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75 ans	52 (34,0)	31 (40,8)
Sexe, n (%)		
Masculin	94 (61,4)	50 (65,8)
Féminin	59 (38,6)	26 (34,2)
Origine ethnique, n (%)		
Noire	1 (0,7)	0 (0,0)
Caucasienne	107 (69,9)	51 (67,1)
Non recueillie ou rapportée	44 (28,8)	24 (31,6)
Autre	1 (0,7)	1 (1,3)
Caractéristiques de la maladie		
Catégories d'EPO sérique (U/l)^b, n (%)		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
200 à 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Inconnue	1 (0,7)	0
Ferritine sérique (µg/l)		
Médiane (min, max)	1 089,2 (64, 5 968)	1 122,1 (165, 5 849)
Catégorie de risque selon l'IPSS-R, n (%)		
Très faible	18 (11,8)	6 (7,9)
Faible	109 (71,2)	57 (75,0)
Intermédiaire	25 (16,3)	13 (17,1)
Autre	1 (0,7)	0
Catégories du besoin transfusionnel en CGR à l'inclusion dans l'étude/8 semaines^c, n (%)		
≥ 6 unités	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 et < 8 unités	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 et < 12 unités	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 unités	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 unités	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 et < 6 unités	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 unités	46 (30,1)	20 (26,3)
Hémoglobine^d (g/dl)		
Médiane (min, max)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
SF3B1, n (%)		
Muté	149 (92,2)	65 (85,5)
Non muté	12 (7,8)	10 (13,2)
Inconnu	0	1 (1,3)

EPO = érythropoïétine ; IPSS-R = score pronostique international révisé

^a Le temps écoulé depuis le diagnostic initial de SMD était défini comme le nombre d'années entre la date du diagnostic initial et la date du consentement éclairé.

^b L'EPO à l'inclusion dans l'étude était définie comme la plus haute valeur d'EPO dans les 35 jours précédant la première dose du médicament à l'étude.

^c Recueillies sur 16 semaines avant la randomisation.

^d Le taux d'hémoglobine de référence était défini comme la dernière valeur mesurée le jour de la première dose du produit expérimental (PE) ou le jour précédent. Après application de la règle des 14/3 jours, le taux d'Hb de référence était défini comme la valeur d'Hb la plus basse recueillie dans les 35 jours précédant la première dose du PE.

Les résultats d'efficacité sont résumés ci-dessous.

Tableau 5. Résultats d'efficacité chez les patients atteints de SMD dans l'étude ACE-536-MDS-001

Critère d'évaluation	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Critère d'évaluation principal		
• IT-CGR ≥ 8 semaines (semaines 1 à 24) Nombre de répondeurs (taux de réponse en %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Différence des risques fréquents pour le taux de réponse (IC à 95 %)	24,56 (14,48 ; 34,64)	
Odds ratio (IC à 95 %) ^a	5,065 (2,278 ; 11,259)	
Valeur de <i>p</i> ^a	< 0,0001	
Critères d'évaluation secondaires		
• IT-CGR ≥ 12 semaines (semaines 1 à 24) Nombre de répondeurs (taux de réponse en %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Différence des risques fréquents pour le taux de réponse (IC à 95 %)	20,00 (10,92 ; 29,08)	
Odds ratio (IC à 95 %) ^a	5,071 (2,002 ; 12,844)	
Valeur de <i>p</i> ^a	0,0002	
• IT-CGR ≥ 12 semaines (semaines 1 à 48) Nombre de répondeurs (taux de réponse en %) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
• Différence des risques fréquents pour le taux de réponse (IC à 95 %)	21,37 (11,23 ; 31,51)	
Odds ratio (IC à 95 %) ^a	4,045 (1,827 ; 8,956)	
Valeur de <i>p</i> ^a	0,0003	
Fréquence d'événement transfusionnel^c		
• Semaines 1 à 24 Taux de transfusion de la période (IC à 95 %)	6,26 (5,56, 7,05)	9,20 (7,98, 10,60)
Risque relatif versus placebo	0,68 (0,58, 0,80)	
• Semaines 25 à 48 Taux de transfusion de la période (IC à 95 %)	6,27 (5,47, 7,19)	8,72 (7,40, 10,28)
Risque relatif versus placebo	0,72 (0,60, 0,86)	
• Unités de transfusion de CGR^c		
• Semaines 1 à 24 Besoin transfusionnel à la référence <6 unités/8 semaines Moyenne par MC (ET) IC à 95 % pour la moyenne par MC	7,2 (0,58) 6,0, 8,3	12,8 (0,82) 11,1, 14,4
Différence de moyenne par MC (ET) (luspatercept versus placebo) IC à 95 % pour la différence de moyenne par MC	-5,6 (1,01) -7,6, -3,6	
Besoin transfusionnel à la référence ≥6 unités/8 semaines Moyenne par MC (ET) IC à 95 % pour la différence de moyenne par MC	18,9 (0,93) 17,1, 20,8	23,7 (1,32) 21,1, 26,4
Différence de moyenne par MC (ET) (luspatercept versus placebo) IC à 95 % pour la différence de moyenne par MC	-4,8 (1,62) -8,0, -1,6	
• Semaines 25 à 48 Besoin transfusionnel à la référence <6 unités/8 semaines Moyenne par MC (ET) IC à 95 % pour la moyenne par MC	7,5 (0,57) 6,3, 8,6	11,8 (0,82) 10,1, 13,4

Critère d'évaluation	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Différence de moyenne par MC (ET) (luspatercept versus placebo) IC à 95 % pour la différence de moyenne par MC	-4,3 (1,00) -6,3, -2,3	
Besoin transfusionnel à la référence ≥ 6 unités/8 semaines Moyenne par MC (ET) IC à 95 % pour la moyenne par MC	19,6 (1,13) 17,4, 21,9	22,9 (1,60) 19,7, 26,0
Différence de moyenne par MC (ET) (luspatercept versus placebo) IC à 95 % pour la différence de moyenne par MC	-3,3 (1,96) -7,1, 0,6	

IT-CGR : indépendant transfusionnel en CGR ; IC : intervalle de confiance

^a Test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié pour le besoin transfusionnel de référence moyen (≥ 6 unités *versus* < 6 unités pour 8 semaines), et score IPSS-R de référence (très faible ou faible *versus* intermédiaire).

^b Après la visite d'évaluation de la maladie de la semaine 25, les patients qui ne tiraient plus de bénéfice ont arrêté le traitement ; quelques patients sous placebo ont fourni des données pour l'évaluation à une échéance ultérieure par rapport au luspatercept (n = 12 contre n = 78, respectivement).

^c Analyse post-hoc exploitant l'imputation de référence.

L'effet du traitement en faveur de luspatercept par rapport au placebo a été observé au sein de la plupart des sous-groupes analysés exploitant l'indépendance transfusionnelle ≥ 12 semaines (au cours des Semaines 1 à 24), y compris des patients associés à un taux endogène d'EPO de référence élevé (200 à 500 U/l) (23,3 % *versus* 0 %, analyse exploratoire).

On ne dispose que de données limitées pour le groupe au besoin transfusionnel ≥ 8 unités/8 semaines. La sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients au besoin transfusionnel > 12 unités/8 semaines.

Résultats exploratoires

Tableau 6. Résultats exploratoires d'efficacité chez les patients atteints de MSD dans l'étude ACE-536-MDS-001

Critère d'évaluation	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
mHI-E^a		
• Semaines 1 à 24		
Nombre de répondeurs (taux de réponse en %) (IC à 95 %)	81 (52,9) (44,72 ; 61,05)	9 (11,8) (5,56 ; 21,29)
Réduction du besoin transfusionnel en CGR de 4 unités/8 semaines, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Augmentation moyenne de l'hémoglobine $\geq 1,5$ g/dl pendant 8 semaines, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• Semaines 1 à 48		
Nombre de répondeurs (taux de réponse en %) (IC à 95 %)	90 (58,8) (50,59, 66,71)	13 (17,1) (9,43, 27,47)
Réduction du besoin transfusionnel en CGR de 4 unités/8 semaines, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Augmentation moyenne de l'hémoglobine $\geq 1,5$ g/dl pendant 8 semaines, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
Variation moyenne du taux sérique moyen de ferritine par rapport à la référence avec imputation par la référence (population ITT)		
Variation moyenne du taux sérique moyen de ferritine calculée à partir de la moyenne des Semaines 9 à 24 ($\mu\text{g/l}$) ^b Moyenne par MC (ET) IC à 95 % pour la moyenne par MC	9,9 (47,09) -82,9, 102,7	190,0 (60,30) 71,2, 308,8
Comparaison des traitements (luspatercept vs placebo) ^c		
Différence moyenne par MC (ET) IC à 95 % pour la différence moyenne par MC	-180,1 (65,81) -309,8, -50,4	

^a mHI-E = amélioration hématologique modifiée – érythroïde. La proportion de patients remplissant le critère HI-E selon les critères du Groupe de travail international (GTI) de 2006 se sont maintenus sur une période de 56 jours consécutifs pendant la période de traitement indiquée. Pour les patients avec un besoin transfusionnel en CGR ≥ 4 unités/8 semaines à l'inclusion dans l'étude, la mHI-E était définie comme une réduction des transfusions en CGR d'au moins 4 unités/8 semaines. Pour les patients avec un besoin transfusionnel en CGR < 4 unités/8 semaines, la mHI-E était définie comme une augmentation moyenne du taux d'Hb de $\geq 1,5$ g/dl pendant 8 semaines en l'absence de transfusion de CGR.

^b Si le taux sérique de ferritine d'un sujet ne se situait pas dans l'intervalle indiqué post-référence, la ferritine sérique est imputée à partir de la valeur de référence.

^c Une analyse de covariance a servi à comparer la différence de traitement entre les groupes (y compris la valeur *p* nominale), la variation de la ferritine sérique étant la variable dépendante, le groupe de traitement (2 niveaux) le facteur, et le taux sérique de ferritine à la référence les co-variables, stratifiés par besoin transfusionnel en CGR moyen à la référence (≥ 6 unités versus < 6 unités de CGR pour 8 semaines), et le score IPSS-R à la référence (très faible ou faible versus intermédiaire).

La durée médiane de la plus longue période d'indépendance transfusionnelle en CGR (IT-CGR) parmi les répondeurs dans le bras de traitement par luspatercept était de 30,6 semaines.

62,1 % (36/58) des répondeurs sous luspatercept ayant obtenu une IT-CGR ≥ 8 semaines entre les semaines 1 et 24 ont présenté au moins 2 épisodes de IT-CGR au moment de l'analyse.

β -thalassémie

L'efficacité et la sécurité d'emploi de luspatercept ont été évaluées dans l'essai de phase III BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001), multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo chez des patients adultes atteints d'une anémie associée à une β -thalassémie nécessitant des transfusions de CGR (6-20 unités de CGR/24 semaines) n'ayant pas obtenu de période d'indépendance transfusionnelle de > 35 jours pendant cette période.

Les patients des bras luspatercept et placebo ont été traités pendant au moins 48 semaines et jusqu'à 96 semaines. Après la levée de l'aveugle, les patients du bras placebo ont pu effectuer un *cross-over* vers le bras luspatercept.

Au total, 336 patients adultes ont été randomisés pour recevoir du luspatercept 1,0 mg/kg (n = 224) ou un placebo (n = 112) par voie sous-cutanée toutes les 3 semaines. Une titration de la dose jusqu'à 1,25 mg/kg était autorisée. La dose pouvait être retardée ou réduite en fonction du taux d'Hb. Tous les patients étaient éligibles pour recevoir les MSS, qui comprenaient des transfusions de CGR, des agents chélateurs du fer, un traitement antibiotique, antiviral et antifongique, et un accompagnement nutritionnel, si nécessaire. L'essai excluait les patients avec hémoglobine S/ β -thalassémie ou alpha (α)-thalassémie ou qui présentaient des lésions organiques majeures (maladie hépatique, maladie cardiaque, maladie pulmonaire, atteinte de la fonction rénale). Les patients ayant récemment présenté une TVP ou subi un accident vasculaire cérébral ou ayant récemment reçu un traitement par ASE, immunosuppresseur ou hydroxyurée étaient également exclus. Les principales caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans l'étude ACE-536-B-THAL-001 des patients atteints de β -thalassémie sont présentées dans le Tableau 7.

Tableau 7. Principales caractéristiques à l'inclusion dans l'étude ACE-536-B-THAL-001 des patients atteints de β -thalassémie

	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Données démographiques		
Âge (ans)		
Médiane (min ; max)	30,0 (18 ; 66)	30,0 (18 ; 59)
Catégories d'âge, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 à ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Sexe, n (%)		
Masculin	92 (41,1)	49 (43,8)
Féminin	132 (58,9)	63 (56,3)

	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Origine ethnique, n (%)		
Asiatique	81 (36,2)	36 (32,1)
Noire	1 (0,4)	0
Caucasienne	122 (54,5)	60 (53,6)
Non recueillie ou rapportée	5 (2,2)	5 (4,5)
Autre	15 (6,7)	11 (9,8)
Caractéristiques de la maladie		
Seuil du taux d'Hb avant transfusion^a, période préliminaire de 12 semaines (g/dl)		
Médiane (min, max)	9,30 (4,6 ; 11,4)	9,16 (6,2 ; 11,5)
Besoin transfusionnel à l'inclusion dans l'étude 12 semaines		
Médiane (min ; max) (unités/12 semaines) (de la Semaine -12 au Jour 1)	6,12 (3,0 ; 14,0)	6,27 (3,0 ; 12,0)
Classification de la mutation génétique associée à la β-thalassémie, n (%)		
$\beta 0/\beta 0$	68 (30,4)	35 (31,3)
Non- $\beta 0/\beta 0$	155 (69,2)	77 (68,8)
Inconnue ^b	1 (0,4)	0

^a Le seuil avant transfusion sur 12 semaines était défini comme la moyenne de toutes les valeurs d'Hb avant transfusion documentées pour un sujet au cours des 12 semaines précédant le Jour 1 du Cycle 1.

^b La catégorie « Inconnue » comprend les patients dans la population pour lesquels aucun résultat n'était disponible pour le paramètre concerné.

La levée de l'aveugle a été réalisée lorsque tous les patients avaient reçu au moins 48 semaines de traitement ou avaient arrêté le traitement.

Les résultats d'efficacité sont résumés ci-dessous.

Tableau 8. Résultats d'efficacité chez les patients atteints de β -thalassémie dans l'étude ACE-536-B-THAL-001

Critère d'évaluation	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Réduction de ≥ 33 % par rapport à l'inclusion dans l'étude du besoin transfusionnel en CGR, avec une réduction d'au moins 2 unités pendant 12 semaines consécutives par rapport à l'intervalle de 12 semaines avant le traitement		
Critère d'évaluation principal – Semaines 13 à 24	48 (21,4)	5 (4,5)
Différence de proportions (IC à 95 %) ^a	17,0 (10,4 ; 23,6)	
Valeur de p^b	< 0,0001	
Semaines 37 à 48	44 (19,6)	4 (3,6)
Différence de proportions (IC à 95 %) ^a	16,1 (9,8 ; 22,3)	
Valeur de p^b	< 0,0001	
Toute période de 12 semaines* consécutives	158 (70,5)	33 (29,5)
Différence de proportions (IC à 95 %) ^a	41,1 (30,7 ; 51,4)	
Valeur de p^b	< 0,0001	
Réduction de ≥ 50 % par rapport à l'inclusion dans l'étude du besoin transfusionnel en CGR, avec une réduction d'au moins 2 unités pendant 12 semaines consécutives par rapport à l'intervalle de 12 semaines avant le traitement		
Semaines 13 à 24	17 (7,6)	2 (1,8)
Différence de proportions (IC à 95 %) ^a	5,8 (1,6 ; 10,1)	
Valeur de p^b	0,0303	

Critère d'évaluation	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Semaines 37 à 48	23 (10,3)	1 (0,9)
Différence de proportions (IC à 95 %) ^a	9,4 (5,0 ; 13,7)	
Valeur de p ^b	0,0017	

IC : intervalle de confiance.

^a La différence de proportions (luspatercept + MSS – placebo + MSS) et les IC à 95 % ont été estimés à partir du test exact inconditionnel.

^b Valeur de p à partir du test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié par région géographique.

Découvertes exploratoires

Tableau 9. Résultats exploratoires d'efficacité chez les patients atteints de β -thalassémie dans l'étude ACE-536-B-THAL-001

Critère d'évaluation	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
≥ 33 % de réduction du besoin transfusionnel en CGR par rapport à la référence avec une réduction d'au moins 2 unités pendant 12 semaines consécutives par rapport à l'intervalle de 12 semaines précédant le traitement		
Toute période de 12 semaines consécutives*	158 (70,5)	33 (29,5)
Différence de proportions (IC à 95 %) ^a	41,1 (30,7, 51,4)	
Toute période de 24 semaines* consécutives	92 (41,1)	3 (2,7)
Différence de proportions (IC à 95 %) ^a	38,4 (31,3 ; 45,5)	
≥ 50 % de réduction du besoin transfusionnel en CGR par rapport à la référence avec une réduction d'au moins 2 unités pendant 12 semaines consécutives par rapport à l'intervalle de 12 semaines précédant le traitement		
Toute période de 12 semaines* consécutives	90 (40,2)	7 (6,3)
Différence de proportions (IC à 95 %) ^a	33,9 (26,1 ; 41,8)	
Toute période de 24 semaines* consécutives	37 (16,5)	1 (0,9)
Différence de proportions (IC à 95 %) ^a	15,6 (10,5 ; 20,8)	
Variation moyenne des moindres carrés (MC) par rapport à la référence du besoin transfusionnel (unités de CGR/48 semaines)		
Semaine 1 à semaine 48		
Moyenne par MC	-4,67	+1,16
Moyenne par MC de la différence (luspatercept-placebo) (IC à 95 %)	-5,83 (-7,01, -4,6)	
Semaine 49 à semaine 96		
Moyenne par MC	-5,66	+2,19
Moyenne par MC de la différence (luspatercept-placebo) (IC à 95 %)	-7,84 (-14,44, -1,25)	

IC : intervalle de confiance.

^a La différence de proportions (luspatercept + MSS – placebo + MSS) et les IC à 95 % ont été estimés à partir du test exact inconditionnel.

^b Les estimations sont fondées sur le modèle ANCOVA avec les régions géographiques et le besoin transfusionnel à la référence comme co-variables.

Une réduction du taux moyen de ferritine sérique a été observée par rapport à l'inclusion dans l'étude dans le bras luspatercept alors qu'une augmentation est observée dans le bras placebo à la semaine 48

(-233,51 µg/l versus +114,28 µg/l), ce qui a entraîné une différence thérapeutique par moindres carrés de -347,8 µg/l (IC à 95 % : -516,95 ; -178,65).

80,4 % (127/158) des répondeurs au luspatercept, qui ont atteint au moins une réduction de 33 % du besoin transfusionnel sur une période de 12 semaines consécutives avaient obtenu 2 épisodes de réponse ou plus au moment de l'analyse.

Population pédiatrique

Syndromes myélodysplasiques

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Reblozyl dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les syndromes myélodysplasiques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

β-thalassémie

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études avec Reblozyl dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique âgée de plus de 6 ans dans la β-thalassémie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Chez les volontaires sains et les patients, le luspatercept est lentement absorbé après une administration sous-cutanée, avec la C_{max} dans le sérum souvent observée environ 7 jours après l'administration de la dose à tous les paliers de dose. L'analyse de la population pharmacocinétique (PK) suggère que l'absorption du luspatercept dans la circulation est linéaire dans la plage de doses étudiée, et l'absorption n'est pas significativement affectée par le site d'injection sous-cutanée (partie supérieure du bras, cuisse ou abdomen). La variabilité interindividuelle en termes d'ASC était d'environ 38 % chez les patients atteints de SMD et de 36 % chez ceux atteints de β-thalassémie.

Distribution

Aux doses recommandées, le volume apparent de distribution moyen était de 9,68 l pour les patients atteints de SMD et de 7,08 l pour ceux atteints de β-thalassémie. Le petit volume de distribution indique que le luspatercept est confiné principalement dans les liquides extracellulaires, ce qui est cohérent avec sa masse moléculaire importante.

Biotransformation

Le luspatercept devrait être catabolisé en acides aminés suivant un processus général de dégradation des protéines.

Élimination

Le luspatercept ne devrait pas être excrété dans l'urine en raison de sa grande masse moléculaire qui est supérieure au seuil de filtration glomérulaire. Aux doses recommandées, la clairance totale apparente moyenne était de 0,516 l/jour pour les patients atteints de SMD et de 0,437 l/jour pour la β-thalassémie. La demi-vie moyenne dans le sérum était d'environ 13 jours pour les patients atteints de SMD et de 11 jours pour ceux atteints de β-thalassémie.

Linéarité/non-linéarité

L'augmentation de la C_{max} et de l'ASC dans le sérum pour le luspatercept est approximativement proportionnelle à l'augmentation de la dose de 0,125 à 1,75 mg/kg. La clairance du luspatercept était indépendante de la dose ou du temps.

Lorsqu'il était administré toutes les trois semaines, la concentration sérique de luspatercept a atteint l'état d'équilibre après 3 doses, avec un ratio d'accumulation d'environ 1,5.

Réponse de l'hémoglobine

Chez les patients ayant reçu moins de 4 unités de transfusion de CGR dans les 8 semaines précédant l'étude, le taux d'Hb a augmenté dans les 7 jours suivant l'instauration du traitement et l'augmentation était corrélée avec le délai d'atteinte de la C_{max} de luspatercept. La plus grande augmentation moyenne du taux d'Hb était observée après la première dose, avec des augmentations supplémentaires de moindre envergure observées après les doses ultérieures. Les taux d'Hb sont revenus à la valeur de référence environ 6 à 8 semaines après la dernière dose (0,6 à 1,75 mg/kg). L'augmentation de l'exposition sérique au luspatercept (ASC) était associée à une augmentation plus importante du taux d'Hb chez les patients atteints de SMD ou de β -thalassémie.

Populations particulières

Personnes âgées

L'analyse PK de la population pour luspatercept incluait des patients âgés de 18 à 95 ans, avec un âge médian de 72 ans pour les patients atteints de SMD et de 32 ans pour ceux atteints de β -thalassémie. Aucune différence cliniquement significative dans l'ASC ou la clairance n'a été observée entre les groupes d'âge (< 65, 65-74 et \geq 75 ans pour les patients atteints de SMD ; 18-23, 24-31, 32-41 et 42-66 ans pour ceux atteints de β -thalassémie).

Insuffisance hépatique

L'analyse PK de population pour luspatercept incluait des patients présentant une fonction hépatique normale (BIL, ALAT et ASAT \leq LSN ; N = 207), une insuffisance hépatique légère (BIL > 1 – 1,5 x LSN, et ALAT ou ASAT > LSN ; N = 160), une insuffisance hépatique modérée (BIL > 1,5 – 3 x LSN, tout ALAT ou ASAT ; N = 138) ou une insuffisance hépatique sévère (BIL > 3 x LSN, tout ALAT ou ASAT ; N = 40), telles que définies par les critères du National Cancer Institute pour les dysfonctions hépatiques. Les catégories de fonction hépatique, l'augmentation des enzymes hépatiques (ALAT ou ASAT, jusqu'à 3 x LSN) et l'augmentation de la BIL totale (4 – 246 μ mol/l) n'ont montré aucun effet sur la clairance de luspatercept. Aucune différence cliniquement significative dans la C_{max} et l'ASC moyennes à l'état d'équilibre n'a été observée entre les groupes de fonction hépatique. Les données de PK sont insuffisantes pour les patients avec des enzymes hépatiques (ALAT ou ASAT) \geq 3 x LSN.

Atteinte de la fonction rénale

L'analyse PK de population pour luspatercept incluait des patients avec une fonction rénale normale (DFGe \geq 90 ml/min/1,73 m² ; N = 315), une atteinte légère de la fonction rénale (DFGe compris entre 60 et 89 ml/min/1,73 m² ; N = 171) ou une atteinte modérée de la fonction rénale (DFGe compris entre 30 et 59 ml/min/1,73 m² ; N = 59). Aucune différence cliniquement significative dans la C_{max} et l'ASC moyennes à l'état d'équilibre n'a été observée entre les groupes de fonction rénale. Aucune donnée de PK n'est disponible pour les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²) ou une atteinte terminale de la fonction rénale.

Autres facteurs intrinsèques

Les caractéristiques de la population suivantes n'ont aucun effet cliniquement significatif sur l'ASC ou la clairance de luspatercept : sexe et origine ethnique (asiatique par rapport à blanche).

Les caractéristiques suivantes pour la maladie à l'inclusion dans l'étude n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la clairance de luspatercept : taux d'érythropoïétine sérique, besoin transfusionnel en CGR, SMD avec sidéroblastes en couronne, génotype de la β -thalassémie (β^0/β^0 par rapport à non- β^0/β^0) et splénectomie.

Le volume de distribution et la clairance du luspatercept ont augmenté avec l'augmentation du poids corporel, soutenant le schéma posologique dépendant du poids corporel.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité d'une dose unique et de doses répétées

Après une administration répétée de luspatercept chez les rats, les toxicités incluaient : glomérulonéphrite membranoproliférative ; congestion, nécrose et/ou minéralisation des glandes surrénales ; vacuolisation et nécrose hépatocellulaires ; minéralisation du ventricule succenturié et diminution du poids du cœur et des poumons sans observations histologiques associées. Un gonflement des pattes/pieds arrières a été observé cliniquement dans le cadre de plusieurs études chez les rats et les lapins (y compris des études de toxicité juvénile et des études de toxicité pour la reproduction). Chez un rat juvénile, cette observation présentait une corrélation histopathologique avec une formation osseuse, une fibrose et une inflammation. Une glomérulonéphrite membranoproliférative a également été observée chez les singes. Chez les singes, les autres toxicités incluaient : dégénérescence vasculaire et infiltrats inflammatoires dans le plexus choroïde.

Dans l'étude de toxicité à 6 mois, la plus longue étude menée chez le singe, la dose maximale sans effet nocif observable (DMSENO) était de 0,3 mg/kg (0,3 fois l'exposition clinique à 1,75 mg/kg toutes les 3 semaines). La DMSENO n'a pas pu être identifiée chez le rat et la dose minimale pour un effet nocif observable (DMENO) dans une étude de 3 mois chez le rat était de 1 mg/kg (0,9 fois l'exposition clinique à 1,75 mg/kg toutes les 3 semaines).

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude de carcinogénicité ou de mutagénicité n'a été menée avec le luspatercept. Des cancers hématologiques ont été observés chez 3 des 44 rats examinés dans le groupe recevant la dose la plus élevée (10 mg/kg) dans l'étude définitive de toxicité juvénile. La survenue de ces tumeurs chez les jeunes animaux est inhabituelle et un lien de causalité avec le traitement par luspatercept ne peut pas être exclu. À la dose de 10 mg/kg, à laquelle les tumeurs ont été observées, l'exposition représente environ 4 fois l'exposition estimée avec une dose clinique de 1,75 mg/kg toutes les trois semaines.

Aucune autre lésion proliférative ou pré-néoplasique attribuable au luspatercept n'a été observée chez aucune espèce dans d'autres études précliniques de la sécurité d'emploi menées avec le luspatercept, y compris l'étude de 6 mois chez les singes.

Fertilité

Dans une étude de fertilité menée chez les rats, l'administration de luspatercept aux femelles à des doses supérieures à la dose maximale actuellement recommandée chez l'homme a réduit le nombre moyen de corps jaunes, d'implantations et d'embryons viables. Aucun effet de ce type n'a été observé lorsque l'exposition animale équivalait à 1,5 fois l'exposition clinique. Les effets sur la fertilité des rates étaient réversibles après une période de récupération de 14 semaines.

L'administration de luspatercept à des rats mâles à des doses supérieures à la dose maximale actuellement recommandée chez l'homme n'a eu aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs masculins ou sur la capacité à s'accoupler et produire des embryons viables. La dose la plus élevée testée chez les rats mâles a permis d'obtenir une exposition environ 7 fois supérieure à l'exposition clinique.

Développement embryo-fœtal (DEF)

Des études de toxicologie sur le développement embryo-fœtal (études de détermination de dose et études définitives) ont été menées chez des rates et des lapines gestantes. Dans les études définitives, des doses allant jusqu'à 30 mg/kg ou 40 mg/kg toutes les semaines ont été administrées deux fois pendant la période de l'organogénèse. Le luspatercept était un toxique sélectif pour le développement (rates non affectées ; fœtus affectés) chez le rat et un toxique pour le développement maternel et fœtal (lapines et fœtus affectés) chez le lapin. Des effets sur le développement embryo-fœtal ont été observés chez les deux espèces et comprenaient des réductions du nombre de fœtus vivants et du poids corporel fœtal, une augmentation des résorptions, des pertes post-implantation et des variations squelettiques, ainsi que, chez les fœtus de lapin, des malformations des côtes et des vertèbres. Dans les deux espèces, les effets de luspatercept ont été observés dans les études sur le DEF à la dose la plus

faible testée, 5 mg/kg, ce qui correspond à une exposition estimée chez les rats et les lapins environ 2,7 et 5,5 fois plus importante, respectivement, que l'exposition clinique estimée.

Développement pré-natal et post-natal

Dans une étude sur le développement pré-natal et post-natal, avec des doses de 3, 10 ou 30 mg/kg administrés une fois toutes les 2 semaines à partir du jour de gestation (JG) 6 jusqu'au jour post-natal (JPN) 20, les effets indésirables toutes doses confondues incluaient des poids corporels plus faibles chez les animaux F₁ des deux sexes à la naissance, tout au long de la période de lactation et après le sevrage (JPN 28) ; une diminution du poids corporel au cours de la période avant l'accouplement (semaines 1 et 2) chez les femelles F₁ (indésirable uniquement à la dose de 30 mg/kg/dose) et une diminution du poids corporel chez les mâles F₁ avant l'accouplement, pendant l'accouplement et après l'accouplement ; et des résultats rénaux microscopiques chez les petits F₁. En outre, les résultats non indésirables comprenaient un retard de la maturation sexuelle masculine aux doses de 10 et 30 mg/kg/dose. Le retard de croissance et les résultats rénaux indésirables, dans la génération F₁, ont empêché la détermination de la DMSENO pour la toxicité générale et développementale. Cependant, aucun effet n'a été observé sur les indices comportementaux, la fertilité ou les paramètres de la reproduction à tout palier de dose dans aucun des deux sexes. Par conséquent, la DMSENO pour les évaluations comportementales, la fertilité et la fonction reproductrice chez les animaux F₁ a été considérée comme étant 30 mg/kg/dose. Le luspatercept traverse le placenta des rates et des lapines gestantes et est excrété dans le lait des rates allaitantes.

Toxicité juvénile

Dans une étude menée chez les rats juvéniles, le luspatercept a été administré du JPN 7 au JPN 91 à raison de 0, 1, 3 ou 10 mg/kg. Plusieurs résultats observés dans les études de toxicité à doses répétées chez les rats adultes se répétaient chez les rats juvéniles. Ces résultats incluaient une glomérulonéphrite dans le rein, une hémorragie/congestion, une nécrose et une minéralisation de la glande surrénale, une minéralisation des muqueuses de l'estomac, un poids cardiaque inférieur et un gonflement des pattes/pieds arrières. Les résultats associés au luspatercept et propres aux jeunes rats comprenaient une atrophie/hypoplasie tubulaires de la médullaire rénale interne, des retards dans l'âge moyen de maturation sexuelle chez les mâles, des effets sur la performance reproductive (indices d'accouplement plus faibles) et des diminutions non indésirables de la densité minérale osseuse chez les rats mâles et femelles. Les effets sur la performance reproductive ont été observés après une période de récupération de plus de 3 mois, suggérant un effet permanent. Bien que la réversibilité de l'atrophie/hypoplasie tubulaire n'ait pas été examinée, ces effets sont considérés comme irréversibles. Des effets indésirables au niveau des reins et du système de reproduction ont été observés à des niveaux d'exposition cliniquement pertinents ainsi qu'à la dose la plus faible testée ; par conséquent, une DMSENO n'a pas été établie. En outre, des cancers hématologiques ont été observés chez 3 des 44 rats examinés dans le groupe recevant la dose la plus élevée (10 mg/kg). Ces observations sont toutes considérées comme des risques potentiels chez les patients pédiatriques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique monohydraté (E330)
Citrate de sodium (E331)
Polysorbate 80
Saccharose
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Après reconstitution

Lorsqu'il est conservé dans le contenant d'origine, la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation du médicament reconstitué a été démontrée jusqu'à 8 heures à température ambiante ($\leq 25\text{ °C}$) ou jusqu'à 24 heures entre 2 °C et 8 °C .

Du point de vue microbiologique, le produit médicamenteux doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C .
Ne pas congeler la solution reconstituée.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Reblozyl 25 mg, poudre pour solution injectable

Flacon en verre de type I de 3 ml avec revêtement interne hydrophobe, fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyl et une opercule en aluminium avec une capsule amovible de type flip-off en polypropylène jaune.

Reblozyl 75 mg, poudre pour solution injectable

Flacon en verre de type I de 3 ml avec revêtement interne hydrophobe, fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyl et un opercule en aluminium avec une capsule amovible en polypropylène orange.

Conditionnement : 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reblozyl doit être reconstitué lentement avant toute administration. Ne pas secouer vigoureusement.

Reconstitution du produit

Reblozyl est fourni sous forme de poudre lyophilisée pour reconstitution avant utilisation. Seule de l'eau pour préparations injectables (eau PPI) doit être utilisée pour la reconstitution de Reblozyl.

Le nombre approprié de flacons de Reblozyl doit être reconstitué pour atteindre la dose désirée. Une seringue correctement graduée doit être utilisée pour la reconstitution afin de garantir un dosage exact.

Les étapes suivantes doivent être suivies pour la reconstitution :

1. Enlever la capsule colorée du flacon et nettoyer l'ouverture avec une lingette imbibée d'alcool.
2. Reblozyl 25 mg, poudre pour solution injectable
Ajouter 0,68 ml d'eau PPI dans le flacon par le biais d'une seringue correctement graduée avec une aiguille orientant le liquide sur la poudre lyophilisée. Laisser reposer une minute. Chaque flacon de dose unique de 25 mg fournira au moins 0,5 ml de luspatercept 50 mg/ml.

Reblozyl 75 mg, poudre pour solution injectable

Ajouter 1,6 ml d'eau PPI dans le flacon par le biais d'une seringue correctement graduée avec une aiguille orientant le liquide sur la poudre lyophilisée. Laisser reposer une minute. Chaque flacon de dose unique de 75 mg fournira au moins 1,5 ml de luspatercept 50 mg/ml.

3. Jeter l'aiguille et la seringue utilisées pour la reconstitution. Ne pas les réutiliser pour l'injection sous-cutanée.
4. Agiter délicatement le flacon dans un mouvement circulaire pendant 30 secondes. Arrêter d'agiter et laisser le flacon en position verticale pendant 30 secondes.
5. Inspecter le flacon afin de vérifier que toute la poudre a été dissoute dans la solution. Si de la poudre n'est pas dissoute, répéter l'étape 4 jusqu'à ce que toute la poudre soit complètement dissoute.
6. Retourner le flacon et agiter doucement en position inversée pendant 30 secondes. Placer de nouveau le flacon en position verticale et laisser reposer pendant 30 secondes.
7. Répéter l'étape 6 sept fois de plus pour s'assurer que tout le contenu a été reconstitué, y compris sur les parois du flacon.
8. Inspecter visuellement la solution reconstituée avant administration. Lorsqu'elle est correctement mélangée, la solution reconstituée de Reblozyl est incolore à légèrement jaune, transparente à légèrement opalescente, et ne contient pas de particules étrangères visibles. Ne pas utiliser si du produit n'a pas été dissout ou si des particules étrangères sont visibles.
9. Si la solution reconstituée n'est pas utilisée immédiatement, voir rubrique 6.3 pour les conditions de conservation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 25 juin 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

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

Biogen MA Inc.
5000 Davis Dr
Research Triangle Park, NC
27709
Etats Unis d'Amérique

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

1. à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;

2. dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Un PGR actualisé sera soumis selon le calendrier adopté par le CHMP.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Reblozyl dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, doit accepter les informations et le format du programme éducatif, y compris les médias de communication, les modalités de distribution et tous les autres aspects du programme, avec l'autorité nationale compétente.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que dans chaque État membre où Reblozyl est commercialisé, tous les professionnels de santé qui veulent prescrire Reblozyl reçoivent une Pochette d'information du professionnel de santé contenant les documents suivants :

1. Informations indiquant où trouver le dernier RCP ;
2. Liste de pointage du professionnel de santé ;
3. Carte patient (uniquement pour les femmes en âge de procréer).

Liste de pointage du professionnel de santé

La liste de pointage du professionnel de santé s'utilise avant l'initiation du traitement, à chaque administration, puis à intervalles réguliers lors du suivi. La liste de pointage du professionnel de santé contiendra les principaux messages suivants :

- Informations concernant les études sur l'animal montrant la reprotoxicité et la toxicité embryofœtale du luspatercept qui est donc contre-indiqué au cours de la grossesse.
- Rappel du fait que le luspatercept est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception efficace.
- Nécessité de fournir des conseils avant l'initiation du traitement et régulièrement ensuite au sujet du risque tératogène du luspatercept et des mesures requises pour minimiser ce risque.
- Il faut effectuer un test de grossesse et le prescripteur doit vérifier les résultats négatifs avant le début du traitement. Cela doit être répété à intervalles adaptés.
- Les patients doivent utiliser une contraception très efficace au cours du traitement par le luspatercept.
- Sous traitement, les femmes ne doivent pas débuter de grossesse. Si une femme débute une grossesse ou le souhaite, elle doit arrêter de prendre du luspatercept. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception très efficace au cours du traitement par le luspatercept et pendant au moins 3 mois suite à l'arrêt du traitement par le luspatercept.
- Nécessité de fournir des conseils en cas de grossesse et évaluation de l'issue de toute grossesse.
- En cas de grossesse au cours du traitement ou dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement par le luspatercept, rappeler à la patiente que sa grossesse doit être déclarée à un professionnel de santé, à l'autorité nationale compétente, et/ou à Celgene en écrivant à l'adresse e-mail locale ou en consultant l'URL indiquée dans le document, indépendamment des résultats indésirables observés.

Carte patient (uniquement pour les femmes en âge de procréer)

Le professionnel de santé doit remettre la Carte patient aux femmes en âge de procréer au moment de l'initiation du traitement. Le professionnel de santé doit demander aux femmes en âge de procréer de confirmer qu'elles ont la Carte patient avant chaque administration ultérieure et leur fournir des cartes supplémentaires si besoin. La Carte patient contiendra les principaux messages suivants :

- Nécessité d'un test de grossesse négatif avant le début du traitement par le luspatercept chez les femmes en âge de procréer.
- Pour les femmes en âge de procréer, besoin d'utiliser au moins une méthode de contraception très efficace au cours du traitement par le luspatercept et pendant au moins 3 mois suite à son arrêt.

- Nécessité de signaler au médecin toute grossesse suspectée ou confirmée survenant au cours du traitement et pendant au moins 3 mois suite à l'arrêt du traitement.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Reblozyl 25 mg, poudre pour solution injectable
Luspatercept

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 25 mg de luspatercept. Après reconstitution, chaque ml de solution contient 50 mg de luspatercept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide citrique monohydraté (E330), citrate de sodium (E331), polysorbate 80, saccharose, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable.

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1452/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

REBLOZYL 25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Reblozyl 25 mg, poudre pour solution injectable
Luspatercept
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Reblozyl 75 mg, poudre pour solution injectable
Luspatercept

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 75 mg de luspatercept. Après reconstitution, chaque ml de solution contient 50 mg de luspatercept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide citrique monohydraté (E330), citrate de sodium (E331), polysorbate 80, saccharose, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable.

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1452/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

REBLOZYL 75 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Reblozyl 75 mg, poudre pour solution injectable
Luspatercept
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Reblozyl 25 mg, poudre pour solution injectable

Reblozyl 75 mg, poudre pour solution injectable

Luspatercept

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Reblozyl et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Reblozyl
3. Comment prendre Reblozyl
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Reblozyl
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Reblozyl et dans quels cas est-il utilisé

Reblozyl contient la substance active luspatercept. Il est utilisé dans les indications suivantes :

Syndromes myélodysplasiques

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) regroupent plusieurs affections du sang et de la moelle osseuse.

- Ils désignent une anomalie des globules rouges qui ne se développent pas correctement.
- Ils se manifestent par un certain nombre de signes et de symptômes comprenant un faible nombre de globules rouges (anémie) pouvant conduire les patients à recevoir des transfusions de globules rouges. Reblozyl est utilisé chez les adultes atteints d'anémie causée par un SMD et nécessitant des transfusions de globules rouges. Il est utilisé chez les adultes qui ont déjà reçu des traitements à base d'érythropoïétine ou qui ne peuvent pas recevoir ces traitements.

Bêta-thalassémie

La β -thalassémie désigne une maladie sanguine génétique.

- Elle affecte la production d'hémoglobine.
- Elle se manifeste par un certain nombre de signes et de symptômes comprenant un faible nombre de globules rouges (anémie) pouvant conduire les patients à recevoir des transfusions de globules rouges.

Reblozyl est utilisé chez les adultes atteints de β -thalassémie et nécessitant des transfusions de globules rouges.

Fonctionnement du Reblozyl

Reblozyl améliore la capacité de votre corps à produire des globules rouges. Les globules rouges contiennent l'hémoglobine, protéine qui transporte l'oxygène dans tout votre corps. Comme votre corps produit plus de globules rouges, votre taux d'hémoglobine augmente.

Le traitement par Reblozyl réduit le besoin en transfusions de globules rouges.

- Des transfusions de sang régulières peuvent entraîner des taux anormalement élevés de fer dans le sang et dans différents organes du corps. Cela peut être nocif sur le long terme.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Reblozyl

N'utilisez jamais Reblozyl

- si vous êtes allergique au luspatercept ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes enceinte (voir la rubrique Grossesse)

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre ce médicament si :

- vous êtes atteint(e) de β -thalassémie et vous avez subi une ablation de la rate. Vous pourriez avoir un risque plus élevé de formation de caillots sanguins. Votre médecin vous parlera des autres facteurs de risque possibles qui peuvent augmenter votre risque. Ceux-ci comprennent :
 - un traitement hormonal de substitution ou
 - un antécédent de caillot sanguinVotre médecin pourra utiliser des mesures préventives ou des médicaments pour réduire la probabilité que vous présentiez un caillot sanguin.
- vous avez déjà présenté une pression artérielle élevée. En effet, Reblozyl peut faire augmenter la pression artérielle. Votre pression artérielle sera mesurée avant de vous administrer Reblozyl et tout au long du traitement.

Examens de routine

Une analyse de sang sera réalisée avant chaque administration de ce médicament. En effet, votre médecin doit s'assurer que votre taux d'hémoglobine vous permet de recevoir le traitement.

Si vous avez des problèmes rénaux, votre médecin pourrait effectuer des examens complémentaires.

Enfants et adolescents

Ce médicament est déconseillé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Reblozyl

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse

- N'utilisez pas ce médicament pendant la grossesse et au moins 3 mois avant de débuter une grossesse. Reblozyl pourrait être nocif pour un bébé à naître.
- Votre médecin prendra les dispositions nécessaires pour réaliser un test de grossesse avant de commencer le traitement.
- Si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Allaitement

- Il est déconseillé d'allaiter pendant que vous utilisez ce médicament et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement. On ne sait pas si le médicament est excrété dans le lait maternel.

Contraception

- Vous devez utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par Reblozyl et pendant au moins 3 mois après l'arrêt de votre traitement.

Parlez à votre médecin des méthodes de contraception qui pourraient vous convenir pendant votre traitement.

Fertilité

Si vous êtes une femme, ce médicament pourrait provoquer des problèmes de fertilité. Cela est susceptible d'affecter votre capacité à avoir un bébé. Demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pourriez ressentir de la fatigue, des vertiges ou vous évanouir pendant le traitement par Reblozyl. Si cela se produit, ne conduisez pas, n'utilisez ni outils ni machines et contactez immédiatement votre médecin.

Reblozyl contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Reblozyl

Avant de vous administrer ce médicament, votre médecin devra réaliser des analyses de sang et décider si vous avez besoin de Reblozyl.

Reblozyl sera administré au moyen d'une injection sous votre peau (par voie sous-cutanée).

Quelle quantité vous sera administrée

La dose dépend de votre poids, en kilogrammes. Les injections seront réalisées par un médecin, un(e) infirmier/ère ou un autre professionnel de santé.

- La dose initiale recommandée est de 1,0 mg par kilogramme de poids corporel.
- Cette dose doit être administrée une fois toutes les trois semaines.
- Votre médecin vérifiera votre évolution et pourrait modifier votre dose si nécessaire.

Votre médecin surveillera votre pression artérielle pendant le traitement par Reblozyl.

Syndromes myélodysplasiques

La dose unique maximale est de 1,75 mg par kilogramme de poids corporel.

Bêta-thalassémie

La dose unique maximale est de 1,25 mg par kilogramme de poids corporel.

Si vous oubliez une dose

Si vous oubliez une injection de Reblozyl, ou que votre rendez-vous est reporté, vous recevrez une injection de Reblozyl dès que possible. Puis, votre traitement continuera tel qu'il vous a été prescrit, en respectant un intervalle d'au moins 3 semaines entre deux doses.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Informez votre médecin immédiatement si vous remarquez l'un des symptômes suivants :

- difficultés à marcher ou à parler, sensation vertigineuse, perte d'équilibre et de la coordination, engourdissement ou paralysie du visage, des bras ou des jambes (souvent sur un côté du corps), vision floue. Tous ces symptômes peuvent être des signes d'AVC (accident vasculaire cérébral).
- caillots sanguins.
- gonflement de la zone autour des yeux, du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge.
- réactions allergiques.
- rash.

Les autres effets indésirables incluent :

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10) :

- Infection thoracique
- Difficultés à respirer ou essoufflement
- Infection des voies urinaires
- Sensation vertigineuse, céphalées
- Diarrhée, envie de vomir (nausées)
- Douleurs de dos, articulaires ou osseuses
- Sensation de fatigue ou de faiblesse

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Symptômes de la grippe
- Évanouissement, sensation de tournoiement
- Pression artérielle élevée associée à aucun symptôme ou accompagnée de céphalées
- Rougeur, sensation de brûlure et douleur au site d'injection (réactions au site d'injection)
- Taux élevé d'acide urique dans le sang (mis en évidence par les analyses)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Reblozyl

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacons non entamés : À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Après la première ouverture et reconstitution, Reblozyl doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, lorsqu'il est conservé dans l'emballage d'origine, le produit médicamenteux reconstitué peut être conservé jusqu'à 8 heures à température ambiante (≤ 25 °C) ou jusqu'à 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

Ne pas congeler la solution reconstituée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Reblozyl

- La substance active est le luspatercept. Chaque flacon contient 25 ou 75 mg de luspatercept. Après reconstitution, chaque ml de solution contient 50 mg de luspatercept.
- Les autres excipients sont l'acide citrique monohydraté (E330), le citrate de sodium (E331), le polysorbate 80, le saccharose, l'acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) et l'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

Comment se présente Reblozyl et contenu de l'emballage extérieur

Reblozyl est une poudre pour solution injectable de couleur blanc à blanc cassé. Reblozyl est fourni dans des flacons en verre contenant 25 ou 75 mg de luspatercept.

Chaque boîte contient 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.

Conservation du produit

Flacon non ouvert

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Solution reconstituée

Lorsqu'il est conservé dans l'emballage d'origine, la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation du produit médicamenteux reconstitué a été démontrée jusqu'à 8 heures à température ambiante ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) ou jusqu'à 24 heures entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ et $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Du point de vue microbiologique, le produit médicamenteux doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ et $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ne pas congeler la solution reconstituée.

Calcul de la dose

La dose totale peut être calculée selon le poids du patient (kg), comme suit :

Dose totale (mg) = dose (mg) x poids du patient (kg) toutes les trois semaines.

Instructions pour la reconstitution

Reblozyl est fourni sous forme de poudre lyophilisée à reconstituer avec de l'eau pour préparations injectables (eau PPI). Une seringue correctement graduée doit être utilisée pour la reconstitution afin de garantir un dosage exact. Voir le Tableau 1.

Tableau 1. Tableau pour la reconstitution de Reblozyl

Dosage	Quantité d'eau PPI nécessaire pour la reconstitution	Concentration post-reconstitution (valeur nominale)
Flacon de 25 mg	0,68 ml	50 mg/ml (0,5 ml)
Flacon de 75 mg	1,6 ml	50 mg/ml (1,5 ml)

1. Enlever la capsule colorée du flacon et nettoyer l'ouverture avec une lingette imbibée d'alcool.
2. Ajouter l'eau PPI dans le flacon par le biais d'une seringue correctement graduée avec une aiguille orientant le liquide sur la poudre lyophilisée. Laisser reposer une minute.
3. Jeter l'aiguille et la seringue utilisées pour la reconstitution. Ne pas les réutiliser pour l'injection sous-cutanée.
4. Agiter délicatement le flacon dans un mouvement circulaire pendant 30 secondes. Arrêter d'agiter et laisser le flacon en position verticale pendant 30 secondes.
5. Inspecter le flacon afin de vérifier que toute la poudre a été dissoute dans la solution. Si de la poudre n'est pas dissoute, répéter l'étape 4 jusqu'à ce que toute la poudre soit complètement dissoute.
6. Retourner le flacon et agiter doucement en position inversée pendant 30 secondes. Placer de nouveau le flacon en position verticale et laisser reposer pendant 30 secondes.
7. Répéter l'étape 6 sept fois de plus pour s'assurer que tout le contenu a été reconstitué, y compris sur les parois du flacon.
8. Inspecter visuellement la solution reconstituée avant administration. Lorsqu'elle est correctement mélangée, la solution reconstituée de Reblozyl est incolore à légèrement jaune, transparente à légèrement opalescente, et ne contient pas de particules étrangères visibles. Ne pas utiliser si du produit n'a pas été dissout ou si des particules étrangères sont visibles.
9. Si la solution reconstituée n'est pas utilisée immédiatement, voir la rubrique ci-dessus pour les *conditions de conservation*.

Mode d'administration

Si la solution reconstituée de Reblozyl a été réfrigérée, elle doit être sortie du réfrigérateur 15 à 30 minutes avant l'injection pour revenir à température ambiante. Cela permettra une injection moins désagréable.

Le volume maximal recommandé de médicament par site d'injection est de 1,2 ml. S'il est nécessaire d'administrer plus de 1,2 ml, le volume total de Reblozyl doit alors être divisé en plusieurs injections

d'un volume équivalent et réparti sur plusieurs sites d'injection. Reconstituer le nombre approprié de flacons de Reblozyl pour atteindre la dose désirée.

Injecter Reblozyl par voie sous-cutanée dans la partie supérieure du bras, la cuisse ou l'abdomen.

Si plusieurs injections sont nécessaires, utiliser une seringue et une aiguille neuves pour chaque injection sous-cutanée. Jeter toute solution inutilisée. Ne pas administrer plus d'une dose par flacon.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.