

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrREBLOZYL^{MD}

Luspatercept pour injection

25 mg / flacon, 75 mg / flacon

poudre lyophilisée pour solution injectable par voie sous-cutanée

Agent de maturation érythroïde

Celgene Inc., une filiale de Bristol Myers Squibb
2344, boul. Alfred-Nobel
Bureau 300
Saint-Laurent (Québec)
H4S 0A4

Date de l'autorisation initiale :
25 septembre 2020

Date de révision :
21 novembre 2022

© 2022 Celgene Corporation

^{MD} Reblozyl est une marque déposée de Celgene Corporation, utilisée sous licence par Celgene Inc.

Licence de :
Accelaron Pharma, Inc.
Cambridge, MA 02139

Numéro de contrôle de la présentation : 265499

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

1 INDICATIONS	02/2021
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	06/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	02/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	06/2022

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT 2

TABLEAU DES MATIÈRES..... 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4

1	INDICATIONS.....	4
1.1	Enfants	4
1.2	Personnes âgées.....	4
2	CONTRE-INDICATIONS.....	4
4	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1	Considérations posologiques.....	4
4.2	Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3	Reconstitution	8
4.4	Administration.....	9
4.5	Dose omise	9
5	SURDOSAGE	10
6	FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1	Populations particulières.....	12
7.1.1	Femmes enceintes	12
7.1.2	Femmes qui allaitent	12
7.1.3	Enfants.....	12
7.1.4	Personnes âgées	13
8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	15
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	18
8.4	Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	19
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20

9.4	Interactions médicament-médicament	20
9.5	Interactions médicament-aliment	20
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	20
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	20
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
10.1	Mode d'action	20
10.2	Pharmacodynamie.....	21
10.3	Pharmacocinétique	21
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	24
12	PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT	24
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	25
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	25
14.1	Études cliniques par indication.....	25
14.3	Immunogénicité	32
15	MICROBIOLOGIE	33
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	33
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS – Utilisation dans les cas de bêta-thalassémie .	37
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS – Utilisation dans les cas de syndrome myélodysplasique.....	42

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Reblozyl^{MD} (luspatercept pour injection) est indiqué pour :

- le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante des transfusions de globules rouges (GR) associée à une bêta (β)–thalassémie;
- le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante des transfusions qui nécessitent au moins deux unités de globules rouges sur une période de 8 semaines, attribuable à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible à intermédiaire avec sidéroblastes en couronne qui ont échoué un traitement à base d'érythropoïétine ou dont le traitement à base d'érythropoïétine ne leur convient pas.

Restriction concernant l'utilisation :

Reblozyl^{MD} est un agent de maturation érythroïde. Il n'est pas indiqué comme substitut aux transfusions de globules rouges chez les patients qui nécessitent une correction immédiate de l'anémie.

Aucun changement cliniquement significatif de la concentration hépatique en fer n'a été observé chez les patients atteints de β -thalassémie recevant Reblozyl^{MD} et les meilleurs soins de soutien comparativement aux patients recevant le placebo et les meilleurs soins de soutien à 48 semaines.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) :

Les études cliniques sur Reblozyl^{MD} dans le traitement de la β -thalassémie ne comportaient pas un nombre suffisant de patients de 65 ans et plus pour établir si ces derniers répondent autrement au traitement que les patients plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

Reblozyl^{MD} est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Les données cliniques chez les patients présentant une insuffisance rénale grave sont limitées (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²) et par conséquent aucune recommandation posologique n'est disponible.

- Tenir compte du risque de l'utilisation de Reblozyl^{MD} chez les patients atteints de β -thalassémie qui ont été exclus des essais cliniques, c'est-à-dire les patients atteints d'hypertension non maîtrisée ou ayant subi une thrombose veineuse profonde ou un AVC au cours des 24 semaines précédentes, ou ayant pris un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) au cours des 24 semaines précédentes (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).
- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients gériatriques (≥ 65 ans), les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée ou les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à grave, voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#).
- Arrêter le traitement par Reblozyl^{MD} en cas d'apparition de masses hématopoiétiques extramédullaires provoquant des complications graves (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie initiale recommandée de Reblozyl^{MD} est de 1,0 mg/kg une fois toutes les 3 semaines par injection sous-cutanée (SC).

Évaluer le taux d'hémoglobine (Hb) avant chaque administration. Si une transfusion de globules rouges a eu lieu avant l'administration, le taux d'Hb préalable à la transfusion doit être pris en considération pour déterminer la posologie.

Si le taux d'Hb précédant l'administration est supérieur ou égal à 115 g/L et s'il n'est pas influencé par une transfusion récente, retarder l'administration jusqu'à ce que le taux d'Hb soit inférieur ou égal à 110 g/L.

Ajustement posologique recommandé dans les cas de β -thalassémie :

Si un patient n'obtient pas de réponse, définie comme une réduction de la charge transfusionnelle de globules rouges d'au moins un tiers par rapport au départ ($\geq 33\%$), après au moins 2 doses consécutives (6 semaines) à la dose initiale de 1,0 mg/kg, faire passer la dose de Reblozyl^{MD} à 1,25 mg/kg. N'augmentez pas la dose au-delà de la dose maximale de 1,25 mg/kg.

S'il y a une augmentation du taux d'Hb > 20 g/L dans les 3 semaines suivant la dose précédente, et en l'absence de transfusion, réduire alors la dose tel qu'il est indiqué au tableau 1.

Arrêter le traitement par Reblozyl^{MD} en l'absence de réponse (telle qu'elle est définie ci-dessus) après 9 semaines de traitement (administration de 3 doses) à la dose maximale si aucune autre cause n'est trouvée ou si une toxicité inacceptable survient à tout moment.

Les recommandations et modifications posologiques dans les cas de β -thalassémie sont indiquées au tableau 1.

Tableau 1 : β -thalassémie – Reblozyl^{MD} Recommandations pour les ajustements posologiques, les modifications des doses et l'arrêt du traitement

Paramètre	Reblozyl ^{MD} Recommandation posologique
Réponse insuffisante	
Aucune diminution du fardeau des transfusions de globules rouges après au moins 2 doses consécutives (6 semaines) à la dose initiale de 1 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> Augmenter la dose à 1,25 mg/kg toutes les 3 semaines
Aucune réduction du fardeau des transfusions de globules rouges après 3 doses consécutives (9 semaines) à 1,25 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> Arrêter Reblozyl^{MD}
Taux d'Hb avant l'administration \geq 115 g/L ou augmentation rapide du taux d'Hb	
Taux d'Hb avant l'administration \geq 115 g/L en l'absence de transfusion	<ul style="list-style-type: none"> Retarder la dose et recommencer uniquement lorsque le taux d'Hb est \leq 110 g/L
Augmentation du taux d'Hb $>$ 20 g/L en 3 semaines en l'absence de transfusion et <ul style="list-style-type: none"> dose actuelle de 1,25 mg/kg dose actuelle de 1 mg/kg dose actuelle de 0,8 mg/kg dose actuelle de 0,6 mg/kg 	<ul style="list-style-type: none"> Réduire la dose à 1 mg/kg Réduire la dose à 0,8 mg/kg Réduire la dose à 0,6 mg/kg Arrêter Reblozyl^{MD}
Réactions indésirables*	
Toute réaction indésirable de grade 2	<ul style="list-style-type: none"> Retarder la dose jusqu'à ce qu'elle ait diminué au grade \leq 1
Réactions d'hypersensibilité de grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> Arrêter Reblozyl^{MD}
Leucocytose de grade 3 ou 4 ($>$ 100 000 globules blancs/ μ L) ou tumeur maligne hématologique soupçonnée	<ul style="list-style-type: none"> Retarder la dose jusqu'à ce qu'elle ait diminué au grade \leq 1 Arrêter le traitement si la tumeur maligne hématologique est confirmée
Autres réactions indésirables de grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> Retarder la dose jusqu'à ce qu'elle ait diminué au grade \leq 1

* Grades selon les critères NCI-CTCAE ou, en l'absence de définition, grade 1 : intensité légère, grade 2 : intensité modérée, grade 3 : intensité grave et grade 4 : potentiellement mortelle.

Ajustement posologique recommandé dans les cas attribuables à un SMD de risque très faible à intermédiaire avec sidéroblastes en couronne :

Si un patient reçoit encore des transfusions de globules rouges après au moins 2 doses consécutives (6 semaines) à la dose initiale de 1,0 mg/kg, augmenter la dose de Reblozyl^{MD} à 1,33 mg/kg.

Si un patient reçoit encore des transfusions de globules rouges après au moins 2 doses consécutives (6 semaines) à la dose initiale de 1,33 mg/kg, augmenter la dose de Reblozyl^{MD} à 1,75 mg/kg.

Ne pas augmenter la dose plus souvent que toutes les 6 semaines (2 doses) ou au-delà de la dose maximale de 1,75 mg/kg.

S'il y a une augmentation du taux d'Hb > 20 g/L dans les 3 semaines suivant la dose précédente, et en l'absence de transfusion, réduire alors la dose tel qu'il est indiqué au tableau 2.

Arrêter le traitement par Reblozyl^{MD} en l'absence de réponse après 9 semaines de traitement (administration de 3 doses) à la dose maximale si aucune autre cause n'est trouvée ou si une toxicité inacceptable survient à tout moment.

Les recommandations et les modifications posologiques chez les patients atteints d'un SMD sont indiquées au tableau 2.

Tableau 2 : SMD – Reblozyl^{MD} Recommandations pour les ajustements posologiques, les modifications des doses et l'arrêt du traitement

Paramètre	Reblozyl ^{MD} Recommandation posologique
Réponse insuffisante	
Le patient a toujours besoin de transfusions de globules rouges après au moins 2 doses consécutives (6 semaines) à la dose initiale de 1 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> Augmenter la dose à 1,33 mg/kg toutes les 3 semaines
Le patient a toujours besoin de transfusions de globules rouges après au moins 2 doses consécutives (6 semaines) à 1,33 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> Augmenter la dose à 1,75 mg/kg toutes les 3 semaines
Aucune réduction du fardeau des transfusions de globules rouges après au moins 3 doses consécutives (9 semaines) à 1,75 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> Arrêter Reblozyl^{MD}
Taux d'Hb avant l'administration ≥ 115 g/L ou augmentation rapide du taux d'Hb	
Taux d'Hb avant l'administration ≥ 115 g/L en l'absence de transfusion	<ul style="list-style-type: none"> Retarder la dose et recommencer uniquement lorsque le taux d'Hb est ≤ 110 g/L
Augmentation du taux d'Hb > 20 g/L en 3 semaines en l'absence de transfusion et <ul style="list-style-type: none"> dose actuelle de 1,75 mg/kg dose actuelle de 1,33 mg/kg dose actuelle de 1,0 mg/kg dose actuelle de 0,8 mg/kg dose actuelle de 0,6 mg/kg 	<ul style="list-style-type: none"> Réduire la dose à 1.33 mg/kg Réduire la dose à 1,0 mg/kg Réduire la dose à 0.8 mg/kg Réduire la dose à 0,6 mg/kg Arrêter Reblozyl^{MD}
Réactions indésirables*	
Toute réaction indésirable de grade 2	<ul style="list-style-type: none"> Retarder la dose jusqu'à ce qu'elle ait diminué au grade ≤ 1
Réactions d'hypersensibilité de grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> Arrêter Reblozyl^{MD}
Leucocytose de grade 3 ou 4 (>100 000 globules blancs/ μ L) ou tumeur maligne hématologique	<ul style="list-style-type: none"> Retarder la dose jusqu'à ce qu'elle ait diminué au grade ≤ 1

Paramètre	Reblozyl ^{MD} Recommandation posologique
soupçonnée	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter le traitement si la tumeur maligne hématologique est confirmée
Autres réactions indésirables de grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> • Retarder la dose jusqu'à ce qu'elle ait diminué au grade ≤ 1

* Grades selon les critères NCI-CTCAE ou, en l'absence de définition, grade 1 : intensité légère, grade 2 : intensité modérée, grade 3 : intensité grave et grade 4 : potentiellement mortelle.

4.3 Reconstitution

Reblozyl^{MD} doit être reconstitué et administré par un professionnel de la santé.

Reconstituer Reblozyl^{MD} seulement avec de l'eau stérile pour injection, USP.

Tableau 3 – Volumes de reconstitution

Taille du flacon	Quantité d'eau stérile pour injection (USP) requise pour la reconstitution	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
Flacon de 25 mg	0,68 mL	0,5 mL	25 mg/0,5 mL (50 mg/mL)
Flacon de 75 mg	1,6 mL	1,5 mL	75 mg/1,5 mL (50 mg/mL)

Reconstituer le nombre de flacons de Reblozyl^{MD} requis pour obtenir la dose appropriée en fonction du poids du patient. Utiliser une seringue avec des graduations appropriées pour la reconstitution afin d'obtenir une dose précise.

Une fois reconstituée, la solution a un pH de 6,5.

Directives pour la reconstitution :

1. Reconstituer avec de l'eau stérile pour injection (USP) en utilisant les volumes décrits dans le tableau 3 et en dirigeant le jet directement vers la poudre lyophilisée. Laisser reposer pendant une minute.
2. Jeter l'aiguille et la seringue utilisées pour la reconstitution. L'aiguille et la seringue utilisées pour la reconstitution ne doivent pas servir à l'injection sous-cutanée.
3. Faire tourner délicatement le flacon pendant 30 secondes. Cesser de remuer le flacon et le laisser reposer en position verticale pendant 30 secondes.
4. Inspecter le contenu du flacon à la recherche de toute particule non dissoute dans la solution. S'il reste de la poudre non dissoute, répéter l'étape 3 jusqu'à dissolution complète.
5. Inverser le flacon et le faire tourner délicatement en position inversée pendant 30 secondes.

Remettre le flacon à l'endroit en position verticale et le laisser reposer pendant 30 secondes.

6. Répéter l'étape 5 sept autres fois pour assurer la reconstitution complète du produit sur les côtés du flacon.
7. Il faut toujours inspecter visuellement les médicaments parentéraux avant leur administration pour déceler la présence de particules ou d'un changement de couleur, lorsque la solution et le contenant le permettent. Reblozyl^{MD} est une solution incolore à légèrement jaune, translucide à légèrement opalescente, exempte de particules étrangères. Ne pas utiliser si du produit non dissous ou des particules étrangères sont observés.
8. Si la solution reconstituée n'est pas utilisée immédiatement :
 - Conserver à la température ambiante, de 20 °C à 25 °C, dans le flacon d'origine pendant une période maximale de 8 heures. Jeter la solution si elle n'est pas utilisée dans les 8 heures suivant la reconstitution.
 - Autrement, conserver au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C dans le flacon d'origine pendant une période maximale de 24 heures. Retirer du réfrigérateur de 15 à 30 minutes avant l'injection pour permettre à la solution d'atteindre la température ambiante, afin que l'injection soit moins inconfortable. Jeter la solution si elle n'est pas utilisée dans les 24 heures suivant la reconstitution.
 - Ne pas congeler la solution reconstituée.

Jeter toute portion inutilisée. Ne pas combiner les portions inutilisées provenant des flacons. Ne pas administrer plus d'une dose du même flacon. Ne pas mélanger avec d'autres médicaments.

4.4 Administration

Reblozyl^{MD} doit être reconstitué et administré par un professionnel de la santé.

Calculer le volume de dosage total exact de la solution à 50 mg/mL requise pour le patient conformément au tableau 3.

À l'aide d'une seringue, prélever lentement le volume de solution reconstituée de Reblozyl^{MD} à partir du ou des flacons à dose unique. Diviser les doses nécessitant des volumes de solution reconstituée plus importants (c.-à-d. supérieurs à 1,2 mL) en injections distinctes de volume semblable et les administrer dans différents sites. Si plusieurs injections sont requises, utiliser une nouvelle seringue et une nouvelle aiguille pour chaque injection sous-cutanée.

Administrer l'injection par voie sous-cutanée dans le haut du bras, la cuisse et/ou l'abdomen.

4.5 Dose omise

Si une administration prévue de Reblozyl^{MD} est oubliée, administrer Reblozyl^{MD} dès que possible et poursuivre le traitement comme prescrit, avec un intervalle d'au moins 3 semaines entre les doses.

5 SURDOSAGE

Le surdosage peut causer une augmentation du taux d'hémoglobine au-dessus des valeurs désirées. En cas de surdosage, mesurer le taux d'Hb 7 jours après le surdosage et une fois par semaine par la suite. Le traitement doit être retardé jusqu'à ce que le taux d'Hb soit ≤ 110 g/L.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour contribuer à assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois le nom de marque et la dénomination commune (principe actif) ainsi que d'autres identifiants propres au produit, tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Reblozyl^{MD} est offert en 2 concentrations et présenté dans 1 flacon par emballage (voir le tableau 4).

Tableau 4 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
injection sous-cutanée	25 mg de luspatercept poudre lyophilisée blanc cassé pour reconstitution/ flacon à usage unique	acide chlorhydrique, acide citrique monohydraté, citrate de trisodium dihydraté, hydroxyde de sodium, polysorbate 80, sucrose
injection sous-cutanée	75 mg de luspatercept poudre lyophilisée blanc cassé pour reconstitution/ flacon à usage unique	acide chlorhydrique, acide citrique monohydraté, citrate de trisodium dihydraté, hydroxyde de sodium, polysorbate 80, sucrose

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Masses hématopoïétiques extramédullaires

Chez les patients adultes présentant une β -thalassémie dépendante des transfusions, qui ont participé à l'essai BELIEVE et à une étude de suivi à plus long terme, des masses hématopoïétiques extramédullaires ont été observées chez 10 (3,2 %) des 315 patients recevant Reblozyl^{MD} et n'ont été observées chez aucun des patients recevant le placebo. Des symptômes de compression médullaire dus aux masses hématopoïétiques extramédullaires se sont manifestés chez 6 (1,9 %) des 315 patients recevant Reblozyl^{MD}. Les patients atteints de β -thalassémie et présentant des masses hématopoïétiques extramédullaires avaient des facteurs de risque connus tels que des antécédents médicaux de masses hématopoïétiques extramédullaires au début de l'étude ou l'un des troubles ou états concomitants suivants : splénectomie, splénomégalie, hépatomégalie ou faible taux d'hémoglobine au début de l'étude ($< 8,5$ g/dL). Les signes et symptômes peuvent varier en fonction de la localisation anatomique. Surveiller les patients atteints de β -thalassémie lors de l'initiation et au cours du traitement afin de déceler les

symptômes et les signes de masses hématopoïétiques extramédullaires ou les complications qui en découlent, et traiter selon les lignes directrices cliniques. Arrêter le traitement par Reblozyl^{MD} en cas de complications graves causées par des masses hématopoïétiques extramédullaires (voir la section [4.1 Considérations posologiques](#)). Reblozyl^{MD} n'est pas recommandé chez les patients ayant besoin d'un traitement pour enrayer la croissance des masses hématopoïétiques extramédullaires.

Cardiovasculaire

Hypertension

Dans les essais cliniques contrôlés, les patients adultes traités par Reblozyl^{MD} ont présenté une augmentation moyenne de la tension artérielle systolique et diastolique de 5 mm Hg par rapport au départ, augmentation que l'on n'a pas observée chez les patients qui ont reçu le placebo. Dans l'essai de phase III BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) sur la β -thalassémie, l'hypertension a été signalée comme effet indésirable chez un plus grand nombre de patients traités par Reblozyl^{MD} comparativement au placebo (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Mesurer la tension artérielle avant chaque administration. Traiter toute nouvelle hypertension ou toute exacerbation d'une hypertension préexistante selon les lignes directrices actuelles.

Thrombose/thromboembolie

Dans l'essai BELIEVE sur la β -thalassémie, des événements thromboemboliques (ÉTE) ont été signalés chez un plus grand nombre de patients traités par Reblozyl^{MD} comparativement au placebo (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les ÉTE signalés comprenaient la thrombose veineuse profonde, les embolies pulmonaires et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques. Le bienfait potentiel du traitement par Reblozyl^{MD} doit être évalué par rapport au risque potentiel d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de β -thalassémie ayant subi une splénectomie et présentant d'autres facteurs de risque d'ÉTE. Envisager une thromboprophylaxie chez les patients atteints de β -thalassémie à risque plus élevé et à risque accru d'ÉTE. Chez les patients recevant Reblozyl^{MD}, surveiller l'apparition de signes et symptômes d'ÉTE et instaurer rapidement un traitement conformément à la pratique clinique standard.

Surveillance et tests de laboratoire

Évaluer et examiner les taux d'Hb avant chaque administration de Reblozyl^{MD}. Si une transfusion de globules rouges a eu lieu avant l'administration, le taux d'Hb préalable à la transfusion doit être pris en considération pour déterminer la posologie (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Mesurer la tension artérielle avant chaque administration, voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de Reblozyl^{MD} sur la fertilité humaine.

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, des réductions significatives du nombre moyen de corps jaunes, d'implantations et d'embryons viables ont été observées chez les femelles recevant le luspatercept. Il n'y a eu aucun effet sur l'accouplement, la fertilité ou les paramètres des portées lorsque des rats mâles recevant le luspatercept ont été accouplés avec des

femelles non traitées. Les effets sur la fertilité chez les femelles étaient réversibles après une période de récupération de 14 semaines. Selon les résultats observés chez les animaux, Reblozyl^{MD} pourrait compromettre la fertilité des femelles (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Toxicité embryofœtale

Il n'existe aucune donnée chez l'humain pour caractériser le risque associé au médicament; cependant, selon les résultats observés chez les animaux, Reblozyl^{MD} peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Le luspatercept a entraîné une toxicité fœtale sélective chez le rat ainsi qu'une toxicité maternelle et fœtale chez le lapin. Chez les deux espèces, les effets toxiques comprenaient une augmentation des résorptions et des pertes post implantation, une diminution de la taille des portées et une augmentation de l'incidence d'altérations du squelette (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

On doit aviser les femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse pendant leur traitement par Reblozyl^{MD}.

Un test de grossesse est recommandé chez les femmes en âge de procréer avant l'instauration du traitement par Reblozyl^{MD}.

Aviser les femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Reblozyl^{MD} et pendant au moins 3 mois après la dernière dose. Si Reblozyl^{MD} est utilisé au cours de la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant le traitement, elle devrait être informée des risques possibles pour le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Le luspatercept a été détecté dans le lait de rates allaitantes après une dose unique sous-cutanée de luspatercept (30 mg/kg); le transfert lacté moyen était de 12 % (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). L'utilisation sécuritaire de Reblozyl^{MD} pendant l'allaitement n'a pas été établie.

On ignore si le médicament est excrété dans le lait maternel ou s'il est absorbé dans la circulation générale après son ingestion par un nourrisson allaité. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain, et comme les effets du luspatercept ne sont pas connus chez les nourrissons, il faut décider, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère, si l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par Reblozyl^{MD} et au cours des 3 mois suivant la dernière dose ou si le traitement par Reblozyl^{MD} doit être cessé.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) :

Les études cliniques sur Reblozyl^{MD} dans le traitement de la β -thalassémie ne comportaient pas un nombre suffisant de patients de 65 ans et plus pour établir si ces derniers répondent autrement au traitement que les patients plus jeunes.

Des études cliniques portant sur le traitement des SMD par Reblozyl^{MD} ont inclus des patients âgés de 18 à 95 ans, l'âge médian étant de 72 ans. On n'a observé aucune différence au chapitre de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients plus âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes, par rapport au placebo.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

β -thalassémie :

Dans l'essai de phase III multicentrique à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo BELIEVE, 332 patients adultes atteints d'anémie dépendante des transfusions associée à la β -thalassémie ont été inclus dans la population évaluable pour l'innocuité : 223 dans le groupe Reblozyl^{MD} et 109 dans le groupe placebo selon un schéma de répartition aléatoire de 2:1.

Les effets indésirables survenus pendant le traitement (EIT) les plus courants chez les patients traités par Reblozyl^{MD} (fréquence ≥ 10 % et ≥ 1 % par rapport au placebo) étaient : céphalées, douleurs osseuses, arthralgie, fatigue, toux, douleurs abdominales, diarrhée et étourdissements.

Des EIT graves sont survenus chez 15,2 % des patients traités par Reblozyl^{MD} comparativement à 5,2 % des patients recevant le placebo. Un plus grand nombre de patients traités par Reblozyl^{MD} ont présenté des infections graves au cours du traitement comparativement aux patients recevant le placebo (5,8 % p/r à 2,8 %), y compris un cas de choc septique (1 % p/r 0 cas), un cas de cellulite (1 % p/r à 0 cas) et un cas de cholangite (1 % p/r à 0 cas). L'anémie (1,3 %), les accidents vasculaires cérébraux, la thrombose veineuse profonde et la pyrexie (1 % chacun) étaient d'autres effets indésirables graves signalés chez ≥ 1 % des patients traités par Reblozyl^{MD}.

Un retard/une interruption de la dose en raison d'un effet indésirable sont survenus chez 15,2 % des patients traités par Reblozyl^{MD} et 10,1 % des patients recevant le placebo. Dans le groupe Reblozyl^{MD}, les effets indésirables ayant mené le plus fréquemment au report d'une dose ou à l'interruption du traitement étaient une infection des voies respiratoires supérieures (1,8 %), une augmentation du taux de l'alanine aminotransférase (1,3 %) et une toux (1,3 %). Une réduction de la dose en raison d'un effet indésirable est survenue chez 2,7 % des patients traités par Reblozyl^{MD} et 2,8 % des patients recevant le placebo. Dans le groupe Reblozyl^{MD}, l'effet indésirable ayant mené le plus fréquemment à une réduction de la dose de Reblozyl^{MD} était l'hypertension (0,9 %).

Le traitement a dû être abandonné en raison d'un effet indésirable chez 5,4 % des patients traités par Reblozyl^{MD} et 0,9 % des patients recevant le placebo. Les effets indésirables ayant mené le plus fréquemment à l'arrêt du traitement par Reblozyl^{MD} étaient l'arthralgie (0,9 %), dorsalgie (0,9 %) et la thrombose veineuse profonde (0,9 %).

Des réactions d'hypersensibilité (générales, y compris œdème des paupières, hypersensibilité au

médicament, gonflement du visage, œdème périorbitaire, hypersensibilité, œdème du visage, gonflement des lèvres, éruption médicamenteuse) ont été signalées chez 4,5 % des patients recevant Reblozyl^{MD}. Tous les effets étaient de grade 1 ou 2 et non graves.

Des réactions au point d'injection (y compris un érythème au point d'injection, du prurit au point d'injection, un gonflement au point d'injection et une éruption cutanée au point d'injection) ont été signalées chez 2,2 % des patients traités par Reblozyl^{MD} et 1,8 % des patients recevant le placebo. Tous les effets étaient de grade 1.

SMD de risque très faible à intermédiaire avec sidérolastes en couronne :

Dans l'essai de phase III multicentrique à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo MEDALIST, 229 patients adultes présentant un SMD de risque très faible, faible ou intermédiaire avec sidérolastes en couronne dépendant des transfusions de globules rouges ont été inclus dans la population évaluable pour l'innocuité : 153 dans le groupe Reblozyl^{MD} et 76 dans le groupe placebo.

Les EIT les plus courants chez les patients traités par Reblozyl^{MD} (fréquence ≥ 10 % et ≥ 1 % par rapport au placebo) étaient : fatigue, diarrhée, asthénie, nausées, étourdissements, dorsalgie, toux, céphalées, dyspnée, infection des voies urinaires, bronchite, et constipation. L'asthénie, la fatigue, les étourdissements et les céphalées sont apparus plus fréquemment au cours des trois premiers mois de traitement.

Des EIT graves sont survenus chez 31,4 % des patients traités par Reblozyl^{MD} et 30,3 % des patients recevant le placebo. Les EIT graves signalés chez ≥ 1 % des patients traités par Reblozyl^{MD} étaient : pneumonie, infection des voies urinaire, évolution vers une LMA, dorsalgie, syncope (2 % pour chacun), septicémie, carcinome basocellulaire, insuffisance cardiaque, angine de poitrine, bloc auriculo-ventriculaire, fracture du fémur, anémie et lésion rénale aiguë (1,3 % pour chacun).

Un retard/une interruption de la dose en raison d'un effet indésirable sont survenus chez 15,0 % des patients traités par Reblozyl^{MD} et 5,3 % des patients recevant le placebo. Dans le groupe recevant Reblozyl^{MD}, les effets indésirables ayant mené le plus fréquemment au report d'une dose ou à l'interruption du traitement étaient une infection des voies urinaires, une augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, une neutropénie et une faiblesse musculaire (1,3 % pour chacun).

Une réduction de la dose en raison d'un effet indésirable est survenue chez 4,6 % des patients traités par Reblozyl^{MD}, mais chez aucun patient recevant le placebo. Les effets indésirables ayant mené à une réduction de la dose, éprouvés par un seul patient chacun, étaient les suivants : asthénie, fatigue, dorsalgie, myalgie, neutropénie, vomissements, et augmentation du taux d'aminotransférase.

Le traitement a dû être abandonné en raison d'un effet indésirable chez 8,5 % des patients traités par Reblozyl^{MD} et 7,9 % des patients recevant le placebo. Les effets indésirables ayant mené le plus fréquemment à l'arrêt du traitement par Reblozyl^{MD} étaient l'évolution vers une LMA, la fatigue, et une septicémie (1,3 % pour chacun).

Des réactions d'hypersensibilité (générales, y compris œdème des paupières, hypersensibilité au médicament, enflure du visage, œdème périorbital, hypersensibilité, œdème du visage) ont été signalées chez 4,6 % des patients recevant Reblozyl^{MD}. Tous les effets étaient de grade 1 ou 2 et non graves.

Des réactions au point d'injection (y compris un érythème au point d'injection, du prurit au point d'injection, une éruption cutanée au point d'injection et un gonflement au point d'injection) ont été signalées chez 4,6 % des patients traités par Reblozyl^{MD} et 2,6 % des patients recevant le placebo. Tous les effets étaient de grade 1 (non graves).

Des cas de transformation en LMA ont été signalés chez 2,0 % des patients traités par Reblozyl^{MD} et 1,3 % recevant le placebo.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

β-thalassémie :

Les EIT observés dans l'essai BELIEVE chez les adultes sont énumérés au tableau 5 et reflètent une durée médiane de traitement de 64,1 semaines (plage de 3 à 97 semaines) pour le groupe Reblozyl^{MD} comparativement à 64,0 semaines (plage de 9 à 92 semaines) pour le groupe placebo. Tous les EIT observés chez ≥ 5 % des patients traités par Reblozyl^{MD} et les EIT de grade 3 ou 4 observés chez ≥ 1 % des patients traités par Reblozyl^{MD} sont inclus dans le tableau (une fréquence plus élevée d'au moins 1 % par rapport au placebo est appliquée). Les EIT sont inclus sans égard au lien de causalité.

Tableau 5 – Effets indésirables survenus pendant le traitement (≥ 5 %) signalés chez les patients atteints de β-thalassémie traités par Reblozyl^{MD} dans le cadre de l'essai BELIEVE (population évaluable pour l'innocuité)

Classe de système organique/ terme privilégié	Reblozyl ^{MD} N = 223		Placebo N = 109	
	Tous grades confondus n (%)	Grades 3-4 ^a n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grades 3-4 n (%)
Troubles gastro-intestinaux	80 (36)	4 (2)	36 (33)	0 (0)
Douleur abdominale ^b	31 (14)	0 (0)	13 (12)	0 (0)
Diarrhée	27 (12)	1 (< 1)	11 (10)	0 (0)
Nausées	20 (9)	0 (0)	6 (6)	0 (0)
Troubles généraux et réactions au point d'administration	105 (47)	4 (2)	45 (41)	0 (0)
Fatigue	30 (14)	0 (0)	14 (13)	0 (0)
Douleur	13 (6)	0 (0)	4 (4)	0 (0)

Troubles du métabolisme et de la nutrition	34 (15)	10 (5)	7 (6,4)	1 (1)
Hyperuricémie ^c	19 (9)	9 (4)	1 (1)	0 (0)
Troubles de l'appareil musculosquelettique et des tissus conjonctifs	137 (61)	9 (4)	61 (56)	1 (1)
Douleur osseuse	44 (20)	3 (1)	9 (8)	0 (0)
Arthralgie	43 (19)	0 (0)	13 (12)	0 (0)
Douleur dans les membres	21 (9)	0 (0)	9 (8)	0 (0)
Infections et infestations	141 (63)	15 (7)	63 (58)	6 (6)
Grippe	19 (9)	0 (0)	6 (6)	0 (0)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	14 (6)	1 (0,4)	2 (2)	0 (0)
Troubles du système nerveux	90 (40)	9 (4)	32 (29)	1 (1)
Céphalées	56 (26)	1 (< 1)	26 (24)	1 (1)
Étourdissements	25 (11)	0 (0)	5 (5)	0 (0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	71 (32)	0 (0)	29 (27)	0 (0)
Toux	32 (14)	0 (0)	12 (11)	0 (0)
Douleur buccopharyngée	28 (13)	0 (0)	12 (11)	0 (0)
Troubles vasculaires	25 (11)	4 (2)	6 (6)	0 (0)
Hypertension ^c	18 (8)	4 (2)	3 (3)	0 (0)

^a Réactions limitées au grade 3, à l'exception de 4 cas d'hyperuricémie de grade 4

^b Le terme regroupe : douleur abdominale et douleur abdominale supérieure

^c Le terme regroupe : hyperuricémie et élévation du taux sanguin d'acide urique

^d Le terme regroupe : hypertension essentielle, hypertension et crise hypertensive.

SMD de risque très faible à intermédiaire avec sidérolastes en couronne :

Les EIT observés chez les patients adultes inscrits à l'essai MEDALIST sont énumérés au tableau 6 et reflètent une durée médiane de traitement de 49,0 semaines (plage de 6 à 114 semaines) pour le groupe Reblozyl^{MD} comparativement à 24,0 semaines (plage de 7 à 89 semaines) pour le groupe placebo. Tous les EIT observés chez ≥ 5 % des patients traités par Reblozyl^{MD} et les EIT de grade 3 ou 4 observés chez ≥ 1 % des patients traités par Reblozyl^{MD} sont inclus dans le tableau (une fréquence plus élevée d'au moins 1 % par rapport au placebo est appliquée). Les EIT sont inclus sans égard au lien de causalité.

Tableau 6 – Effets indésirables survenus pendant le traitement (≥ 5 %) signalés chez les patients atteints d’un SMD traités par Reblozyl^{MD} dans le cadre de l’essai ACE-536-MDS-001 (population évaluable pour l’innocuité)

Classe de système organique/ terme privilégié	Reblozyl ^{MD} N = 153		Placebo N = 76	
	Tous grades confondus n (%)	Grades 3-4 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grades 3-4 n (%)
Troubles de l’oreille et du labyrinthe				
Vertiges + vertiges de position	9 (6)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	34 (22)	0 (0)	7 (9)	0 (0)
Nausées ^a	31 (20)	1 (1)	6 (8)	0 (0)
Constipation	17 (11)	0 (0)	7 (9)	0 (0)
Troubles généraux et réactions au point d’administration				
Fatigue ^b	70 (46)	11 (7)	19 (25)	2 (3)
Infections et infestations				
Bronchite ^a	17 (11)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Infection des voies urinaires ^a	17 (11)	2 (1)	4 (5)	3 (4)
Infection des voies respiratoires supérieures	15 (10)	1 (1)	3 (4)	0 (0)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	12 (8)	0 (0)	4 (5)	0 (0)
Grippe	10 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Épreuves de laboratoire				
Élévation du taux d’alanine aminotransférase	9 (6)	3 (2)	3 (4)	0 (0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l’appétit	10 (6)	0 (0)	3 (4)	0 (0)
Hyperglycémie	8 (5)	0 (0)	3 (4)	1 (1)
Troubles de l’appareil musculosquelettique et des tissus conjonctifs				
Dorsalgie ^a	29 (19)	3 (2)	5 (7)	0 (0)
Myalgie	13 (8)	1 (1)	5 (7)	2 (3)

Troubles du système nerveux				
Étourdissements	30 (20)	0 (0)	4 (5)	0 (0)
Céphalées	24 (16)	1 (1)	5 (7)	0 (0)
Syncope/présyncope	10 (7)	7 (5)	1 (1)	1 (1)
Troubles rénaux et urinaires				
Insuffisance rénale ^{a,c}	11 (7)	4 (3)	2 (3)	1 (1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	27 (18)	0 (0)	10 (13)	0 (0)
Dyspnée ^a	23 (15)	1 (1)	5 (7)	0 (0)
Troubles vasculaires				
Hypertension ^d	13 (9)	5 (3)	7 (9)	3 (4)

^a Au moins un de ces effets a été signalé comme grave

^b Le terme regroupe : fatigue et asthénie.

^c Le terme regroupe : insuffisance rénale, lésion rénale aiguë, maladie rénale chronique

^d Le terme regroupe : hypertension essentielle, hypertension et crise hypertensive

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

β-thalassémie :

Effets indésirables moins courants mais cliniquement significatifs (< 5 %, tout grade ayant une incidence supérieure à celle du placebo) observés dans l'essai BELIEVE :

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : embolie pulmonaire (0,4 %)

Infections et infestations : cellulite (2 %), choc septique (1 %), infection des voies urinaires (2 %)

Résultats des analyses et des examens : augmentation du rapport albumine:créatinine urinaire (2 %)

Système hépatobiliaire : cholangite (1 %), lésion hépatique d'origine médicamenteuse (0,4 %), thrombose de la veine porte (0,4 %)

Troubles cutanés et sous-cutanés : éruption médicamenteuse (0,4 %), enflure du visage (0,4 %)

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertiges (3 %)

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité au médicament (0,4 %), hypersensibilité (0,4 %)

Troubles du système nerveux : accident vasculaire cérébral (1 %), compression médullaire (1,9 %)

Troubles gastro-intestinaux : gonflement des lèvres (0,4 %)

Troubles généraux et réactions au point d'administration : œdème du visage (0,4 %), réaction au point d'injection (2 %), gonflement au point d'injection (0,4 %)

Troubles oculaires : œdème des paupières (1 %), œdème périorbitaire (1 %)

Troubles sanguins et lymphatiques : anémie (4,5 %), masses hématopoïétiques extramédullaires (3,2 %)

Troubles vasculaires : thrombose veineuse profonde (1 %), thrombophlébite superficielle (1 %)

SMD de risque très faible à intermédiaire avec sidéroblastes en couronne :

Effets indésirables moins courants mais cliniquement significatifs (< 5 %, tout grade ayant une incidence

supérieure à celle du placebo) observés dans l'essai MEDALIST :

Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention : fracture du fémur (1,3 %)

Infections et infestations : pneumonie (3,3 %), septicémie (1,3 %)

Troubles cardiaques : angine de poitrine (4,6 %), bloc auriculo-ventriculaire (2,0 %), insuffisance cardiaque (1,3 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : fibrose pulmonaire (0,7 %)

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées : carcinome basocellulaire (1,3 %)

8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

β-thalassémie :

Les changements dans certains paramètres de laboratoire par rapport au départ observés dans l'essai BELIEVE sont énumérés au tableau 7.

Tableau 7 – Certaines anomalies de laboratoire signalées dans l'essai BELIEVE (population évaluable pour l'innocuité)

Variation des valeurs de laboratoire	Reblozyl ^{MD} N = 223 n (%)	Placebo N = 109 n (%)
ALT ≥ 3 x LSN	26 (12)	13 (12)
AST ≥ 3 x LSN	25 (11)	5 (5)
PA ≥ 2 x LSN	17 (8)	1 (1)
Bilirubine totale ≥ 2 x LSN	143 (64)	51 (47)
Bilirubine directe ≥ 2 x LSN	13 (6)	4 (4)
Taux de créatine > 2 fois le taux initial	6 (3)	0
Clairance de la créatinine < 0,5 fois le taux initial	7 (3)	0
Leucocytes > 2 fois la valeur initiale et > LSN	11 (5)	2 (2)

ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; LSN : limite supérieure de la normale; PA : phosphatase alcaline

SMD de risque très faible à intermédiaire avec sidérolastes en couronne :

Les changements dans certains paramètres de laboratoire par rapport au départ observés dans l'essai MEDALIST sont énumérés au tableau 8.

Tableau 8 – Certaines anomalies de laboratoire signalées dans l’essai ACE-536-MDS-001 (population évaluable pour l’innocuité)

Variation des valeurs de laboratoire	Reblozyl ^{MD} N = 153 n (%)	Placebo N = 76 n (%)
ALT ≥ 3 x LSN	23 (15)	6 (8)
AST ≥ 3 x LSN	11 (7)	0 (0)
PA ≥ 2 x LSN	2 (1)	1 (2)
Bilirubine totale ≥ 2 x LSN	13 (8)	9 (12)
Bilirubine directe ≥ 2 x LSN	2 (1)	0 (0)
Clairance de la créatinine < 0,5 fois le taux initial	4 (3)	1 (1)

ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; LSN : limite supérieure de la normale; PA : phosphatase alcaline

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n’a été menée avec Reblozyl^{MD}.

9.4 Interactions médicament-médicament

Agents chélateurs du fer : Aucune différence cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques du luspatercept n’a été observée lorsque ce dernier a été utilisé en concomitance avec des agents chélateurs du fer.

Aucune interaction avec d’autres médicaments n’a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n’a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n’a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n’a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d’action

Le luspatercept est une protéine de fusion recombinante qui se lie à certains ligands endogènes de la superfamille des TGF-β, ce qui inhibe la voie de signalisation Smad2/3. Le luspatercept a favorisé la

maturation des érythrocytes par la différenciation des précurseurs érythroïdes au stade avancé (normoblastes) chez la souris. Dans des modèles de β -thalassémie, le luspatercept a inhibé la voie de signalisation Smad2/3 anormalement amplifiée et a amélioré les paramètres hématologiques associés à une érythropoïèse inefficace chez la souris.

10.2 Pharmacodynamie

Augmentations de l'hémoglobine

Chez les patients ayant reçu par transfusion < 4 unités de globules rouges dans les 8 semaines précédant l'étude, le taux d'Hb a augmenté dans les 7 jours suivant le début du traitement par Reblozyl^{MD}; on a observé une corrélation avec le délai d'obtention de la concentration sérique maximale du luspatercept (C_{max}). L'augmentation la plus importante de l'Hb s'est produite après la première dose, tandis que des augmentations supplémentaires plus faibles ont été observées après les doses subséquentes. Les taux d'Hb sont revenus à leurs valeurs de départ environ 8 semaines après la dernière dose (0,6 à 1,25 mg/kg) chez les patients atteints de β -thalassémie et environ 6 semaines après la dernière dose (0,75 à 1,75 mg/kg) chez les patients atteints d'un SMD. L'exposition sérique croissante au luspatercept (ASC) a été associée à une plus grande augmentation de l'Hb chez les patients atteints de β -thalassémie et ceux atteints d'un SMD.

Électrophysiologie cardiaque

Le potentiel d'allongement de l'intervalle QTc avec Reblozyl^{MD} a été évalué chez 638 patients atteints de SMD (indication non approuvée) ou de β -thalassémie ayant reçu des doses multiples (de 0,125 à 1,75 mg/kg) de Reblozyl^{MD} (n = 474) ou du placebo (n = 164). À la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre pour la dose thérapeutique maximale (1,75 mg/kg), la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 90 % bilatéral pour la différence moyenne dans la variation de l'intervalle QTc par rapport au départ entre Reblozyl^{MD} et le placebo a été < 10 ms. Par conséquent, Reblozyl^{MD} ne provoque aucune prolongation cliniquement significative de l'intervalle QTc aux doses thérapeutiques.

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques du luspatercept étaient linéaires dans la plage de doses de 0,2 à 1,25 mg/kg chez les patients atteints de β -thalassémie et au-dessus de la plage de doses de 0,125 à 1,75 mg/kg chez les patients atteints d'un SMD. La concentration sérique du luspatercept a atteint l'état d'équilibre après 3 doses lorsque le produit a été administré toutes les 3 semaines. Le coefficient d'accumulation du luspatercept a été d'environ 1,5. Les paramètres pharmacocinétiques du luspatercept chez les patients atteints de β -thalassémie sont résumés dans le tableau 9 et dans le tableau 10 pour les patients atteints d'un SMD.

Tableau 9 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du luspatercept chez les patients atteints de β -thalassémie

C_{max} à 1 mg/kg ($\mu\text{g/mL}$) (N = 6)	ASC _{21j} à 1 mg/kg ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{jour}$) (N = 6)	$t_{1/2}$ (jour) ^a (N = 57)
5,9 (26,4 %)	73,6 (30,3 %)	10,8 (24,2 %)

^a Comprend tous les groupes posologiques (0,2 à 1,25 mg/kg) dans l'étude de phase II

Les données sont basées sur une analyse non compartimentale et tous les paramètres pharmacocinétiques sont résumés par la moyenne arithmétique (CV en %).

ASC_{21j} = aire sous la courbe concentration-temps pendant le premier intervalle posologique (1-21 jours); C_{max} = concentration maximale pendant le premier intervalle posologie; CV = coefficient de variation; N = taille de l'échantillon; t_{1/2} = demi-vie d'élimination.

Tableau 10 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du luspatercept chez les patients atteints d'un SMD après l'administration de doses multiples

	^a C _{max,éé} (µg/mL)	^a ASC _{éé} (µg/mL*jour)	^a t _½ (jour)
Dose initiale de 1 mg/kg	9,2 (29,9 %)	145 (38,3 %)	13.0 (31,6 %)

^a Tous les paramètres pharmacocinétiques sont résumés par la moyenne géométrique (CV géométrique en %)

ASC_{éé} = aire sous la courbe concentration-temps à l'état d'équilibre pour la dose initiale (1 mg/kg); C_{max,éé} = concentration maximale à l'état d'équilibre (1 mg/kg); CV = coefficient de variation; t_{1/2} = demi-vie d'élimination.

Absorption

La concentration maximale du luspatercept a été obtenue après un délai (T_{max}) médian (plage) d'environ 7 (6 à 10) jours suivant l'administration du produit chez les patients atteints de β-thalassémie et d'environ 7 (4 à 21) jours suivant l'administration du produit chez les patients atteints d'un SMD. L'absorption du luspatercept n'a pas montré de variation significative en fonction du point d'injection sous-cutanée (haut du bras, cuisse ou abdomen).

Distribution :

Dans une analyse pharmacocinétique de population, le volume apparent (CV en %) moyen de distribution (V_d/F) du luspatercept a été estimé à 7,1 (26,7 %) L chez les patients atteints de β-thalassémie et à 9,7 (26,5 %) L chez les patients atteints d'un SMD.

Métabolisme :

On s'attend à ce que le luspatercept soit catabolisé en acides aminés par des processus de dégradation protéique généraux dans plusieurs tissus.

Élimination

La demi-vie moyenne (CV en %) [t_½] du luspatercept a été d'environ 11 (25,7 %) jours chez les patients atteints de β-thalassémie. Dans une analyse pharmacocinétique de population, la clairance totale apparente (CV en %) moyenne (CL/F) a été estimée à 0,44 (38,5 %) L/jour chez les patients atteints de β-thalassémie. La demi-vie moyenne (CV en %) (t_{1/2}) du luspatercept a été d'environ 13 (31,6 %) jours, tandis que la clairance totale apparente (CV en %) moyenne (CL/F) a été de 0,52 (41,2 %) L/jour chez les patients atteints d'un SMD.

Populations et états pathologiques particuliers

Aucune différence cliniquement significative dans les paramètres pharmacocinétiques du luspatercept n'a été observée en fonction de l'âge (de 18 à 66 ans), du sexe, du taux d'albumine initial (de 30 à 56 g/L), de l'érythropoïétine sérique à l'inclusion (de 2,4 à 972 U/L), de la charge transfusionnelle de globules rouges (de 0 à 34 unités/24 semaines), du génotype de la β-thalassémie (β0/β0 p/r à non-β0/β0) et de la présence ou non de la rate chez les patients atteints de β-thalassémie. Aucune différence cliniquement significative

dans les paramètres pharmacocinétiques du luspatercept n'a été observée chez les patients atteints d'un SMD en fonction de l'âge (de 27 à 95 ans), du sexe, du taux d'albumine initial (de 31 à 53 g/L), de l'érythropoïétine sérique à l'inclusion (de 10 à 2 450 U/L), de la charge transfusionnelle de globules rouges (de 0 à 43 unités/24 semaines) et du statut (négatif ou positif) à l'égard des sidérolastes en couronne.

- **Enfants**

Les paramètres pharmacocinétiques du luspatercept n'ont pas été évalués chez les patients âgés < 18 ans.

- **Personnes âgées**

Les études cliniques sur Reblozyl^{MD} dans le traitement de la β -thalassémie ne comportaient pas un nombre suffisant de patients de 65 ans et plus pour établir si la pharmacocinétique du luspatercept chez ces derniers est différente de celle chez les patients plus jeunes. Aucune différence cliniquement significative dans les paramètres pharmacocinétiques du luspatercept n'a été observée chez les patients atteints d'un SMD âgés de moins de 65 ans, de 65 à 74 ans ou de 75 ans et plus.

- **Sexe**

Le sexe n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au luspatercept (ASC ou clairance).

- **Origine ethnique**

La race (origine asiatique p/r à race blanche) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au luspatercept (ASC ou clairance).

- **Insuffisance hépatique**

Aucune étude formelle sur le luspatercept n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucune différence cliniquement importante dans l'exposition au luspatercept n'a été observée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à grave, c'est-à-dire présentant des enzymes hépatiques élevées (taux d'ALT ou d'AST jusqu'à 3 x LSN et une bilirubine élevée [de 4 à 246 μ mol/L]). Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles pour les patients présentant un taux d'AST ou d'ALT \geq 3 x LSN.

- **Insuffisance rénale**

Aucune étude formelle sur Reblozyl^{MD} n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. D'après le TFGe, aucune différence cliniquement importante dans l'exposition au luspatercept n'a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (légère [TFGe de 60 à 89 mL/min/1,73 m²]; modérée [TFGe de 30 à 59 mL/min/1,73 m²]). Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²).

- **Obésité**

La clairance apparente (CL/F) et le volume de distribution (V_d/F) du luspatercept ont augmenté avec l'augmentation du poids corporel (de 34 à 97 kg) chez les patients atteints de β -thalassémie. La CL/F apparente et le V_d/F du luspatercept ont augmenté avec l'augmentation du poids corporel

(de 46 à 124 kg) chez les patients atteints d'un SMD.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les flacons au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C dans leur emballage original pour les protéger de la lumière. Ne pas congeler.

Le produit reconstitué dans le contenant d'origine peut être conservé pendant 8 heures à la température ambiante et pendant 24 heures à une température de 2 à 8 °C.

12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

Ne pas congeler. Éviter de remuer trop énergiquement.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : luspatercept

Formule moléculaire : Environ 76 kD

Formule de structure : Le luspatercept est une protéine de fusion recombinante comportant deux chaînes identiques, chacune composée d'une forme modifiée du domaine extracellulaire (DEC) du récepteur ActRIIB (récepteur de l'activine de type IIB) humain liée au domaine Fc de l'IgG1 humaine.

Propriétés physicochimiques : Le luspatercept est produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois par la technologie d'ADN recombinant. Reblozyl^{MD} (luspatercept pour injection) est présenté sous forme de poudre stérile blanche à blanc cassé, exempte d'agent de conservation et lyophilisée dans des flacons à dose unique pour une administration sous-cutanée après sa reconstitution.

14 ÉTUDES CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité cliniques de Reblozyl^{MD} ont été évaluées chez des patients adultes atteints d'anémie associée à la β -thalassémie nécessitant des transfusions dans le cadre de l'essai BELIEVE et chez des patients adultes atteints d'anémie liée à la transfusion résultant d'un SMD de risque très faible à intermédiaire avec sidéroblastes en couronne dans le cadre de l'essai MEDALIST.

14.1 Études cliniques par indication

β -thalassémie (BELIEVE) :

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 11 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le traitement de la β -thalassémie (essai BELIEVE)

Étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (Tranche)	Sexe
Essai BELIEVE	Essai de phase III à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo comparant le traitement par Reblozyl ^{MD} + meilleurs soins de soutien (MSS) avec le schéma placebo + MSS chez des patients atteints d'anémie associée à la β -thalassémie nécessitant des transfusions régulières de globules rouges	Reblozyl ^{MD} à 1 mg/kg par voie SC toutes les 3 semaines + MSS pendant 48 semaines Placebo par voie SC toutes les 3 semaines + MSS pendant 48 semaines	N = 336 Groupe Reblozyl ^{MD} = 224 Groupe placebo = 112	30 (18 à 66)	58 % (F) 42 % (H)

Dans le cadre de l'essai BELIEVE, des patients adultes atteints de β -thalassémie nécessitant des transfusions régulières de globules rouges (de 6 à 20 unités de globules rouges par période de 24 semaines) et ne passant pas plus de 35 jours sans transfusion pendant chacune de ces périodes de 24 semaines ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 2:1 pour recevoir Reblozyl^{MD} ou un placebo. Reblozyl^{MD} était administré par voie sous-cutanée une fois toutes les 3 semaines tant qu'une réduction des besoins en transfusion était observée ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Tous les patients étaient admissibles à recevoir les meilleurs soins de soutien, y compris des transfusions de globules rouges, des agents chélateurs du fer, des traitements antibiotiques, antiviraux ou antifongiques et/ou un soutien nutritionnel, au besoin.

Les patients présentant une hémoglobine S/ β -thalassémie, une α -thalassémie ou des lésions aux principaux organes (hépatopathie, cardiopathie, pneumopathie, insuffisance rénale) étaient exclus de l'étude. Les patients ayant présenté une thrombose veineuse profonde ou ayant subi un AVC récemment (au cours des 24 dernières semaines) et les patients ayant reçu récemment (au cours des 24 dernières semaines) des agents stimulant l'érythropoïèse, des immunosuppresseurs ou des traitements à base d'hydroxyurée étaient également exclus.

L'âge médian était de 30 ans (plage : de 18 à 66 ans). L'essai comprenait 42 % d'hommes, 54,2 % de personnes de race blanche, 34,8 % de personnes d'origine asiatique et 0,3 % de personnes de race noire ou afro-américaine.

Le tableau 12 résume les caractéristiques pathologiques initiales des patients.

Tableau 12 – Caractéristiques initiales de la β -thalassémie dans l'essai BELIEVE

Caractéristiques de la maladie	Reblozyl ^{MD} (N = 224)	Placebo (N = 112)
Diagnostic, n (%)		
β -thalassémie	174 (77,7)	83 (74,1)
HbE/ β -thalassémie	31 (13,8)	21 (18,8)
β -thalassémie combinée à l' α -thalassémie	18 (8)	8 (7,1)
Données manquantes ^a	1 (0,4)	0
Charge transfusionnelle initiale 12 semaines avant la répartition		
Nombre médian d'unités/12 semaines (min, max)	6,12 (3, 14)	6,27 (3, 12)
Type de mutation du gène de 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)
Manquant ^a	1 (0,4)	0
Taux de ferritine sérique initial ($\mu\text{g/L}$)		
Médiane (min, max)	1441,25 ^b (88, 6 400)	1 301,50 ^c (136, 6 400)
Splénectomie, n (%)		
Oui	129 (57,6)	65 (58)
Non	95 (42,4)	47 (42)
Âge auquel le patient a commencé à recevoir des transfusions régulières (années)		
Médiane (min, max)	2 ^d (0, 52)	2 ^e (0, 51)

HbE = hémoglobine E; ^a La catégorie « Manquant » comprend les patients de la population pour lesquels on ne disposait d'aucun résultat pour le paramètre indiqué; ^b N = 220; ^c N = 111; ^d N = 169; ^e N = 85

Résultats de l'étude

L'efficacité de Reblozyl^{MD} chez les patients adultes atteints de β -thalassémie nécessitant des transfusions de globules rouges a été établie en fonction de la charge transfusionnelle de globules rouges, définie par le nombre de patients atteignant un certain seuil précis de réduction (voir le tableau 13).

L'insu de l'essai a été levé lorsque tous les patients ont reçu au moins 48 semaines de traitement ou ont interrompu leur traitement.

Tableau 13 – Résultats de l'étude sur le traitement de la β -thalassémie (essai BELIEVE; population en ITT)

Critères d'évaluation	Reblozyl ^{MD} N = 224 n (%)	Placebo N = 112 n (%)	Valeur de p ^a	Différence de risque en % (IC à 95 %)
Critère d'évaluation principal				
Réduction de ≥ 33 % de la charge transfusionnelle de globules rouges par rapport au départ, avec une réduction de ≥ 2 unités de la semaine 13 à la semaine 24	48 (21,4)	5 (4,5)	< 0,000 1	17,0 (10,4, 23,6)
Critères d'évaluation secondaires clés				
Réduction de ≥ 33 % de la charge transfusionnelle de globules rouges par rapport au départ, avec une réduction de ≥ 2 unités de la semaine 37 à la semaine 48	44 (19,6)	4 (3,6)	< 0,000 1	16,1 (9,8, 22,4)
Réduction de ≥ 50 % de la charge transfusionnelle de globules rouges par rapport au départ, avec une réduction de ≥ 2 unités : de la semaine 13 à la semaine 24 de la semaine 37 à la semaine 48	17 (7,6) 23 (10,3)	2 (1,8) 1 (0,9)	0,0303 0,0017	5,8 (1,6, 10,1) 9,4 (5,0, 13,7)

^a La valeur de p provient du test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) comparant le groupe de traitement par Reblozyl^{MD} au groupe placebo;
ITT = intention de traiter

Une analyse de sous-groupes basée sur le rapport des risques du principal critère d'évaluation a montré des résultats généralement constants dans tous les sous-groupes prédéfinis, y compris les porteurs de la mutation génique β^0/β^0 et les patients ayant une charge transfusionnelle élevée (>6 unités/12 semaines) au départ.

SMD de risque très faible à intermédiaire avec sidérolastes en couronne (MEDALIST) :

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 14 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le traitement du SMD de risque très faible à intermédiaire avec sidéroblastes en couronne (essai MEDALIST)

Étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (Tranche)	Sexe
Essai MEDALIST	Essai de phase III à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo comparant le traitement par Reblozyl ^{MD} + meilleurs soins de soutien (MSS) avec le schéma placebo + MSS chez des patients présentant une anémie dépendante des transfusions résultant d'un SMD de risque IPSS-R très faible ou intermédiaire avec sidéroblastes en couronne	Reblozyl ^{MD} à 1 mg/kg par voie SC toutes les 3 semaines + MSS pendant 48 semaines Placebo par voie SC toutes les 3 semaines + MSS pendant 48 semaines	N = 229 Groupe Reblozyl ^{MD} = 153 Groupe placebo = 76	71 (26 à 95)	37,1 % (F) 62,9 % (H)

Dans le cadre de l'essai MEDALIST, des patients adultes atteints d'un SMD de risque très faible à intermédiaire avec sidéroblastes en couronne nécessitant de transfusions régulières de globules rouges (≥ 2 unités de globules rouges par période de 8 semaines) et ne passant pas plus de 56 jours sans transfusion pendant la période de 16 semaines précédant la répartition aléatoire ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 2:1 pour recevoir Reblozyl^{MD} ou un placebo. Reblozyl^{MD} est administré par voie sous-cutanée une fois toutes les 3 semaines. Tous les patients étaient admissibles à recevoir les meilleurs soins de soutien, y compris des transfusions de globules rouges, des agents chélateurs du fer, des traitements antibiotiques, antiviraux ou antifongiques et/ou un soutien nutritionnel, au besoin.

Les patients devaient déjà avoir reçu un traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) ou être peu susceptibles de répondre au traitement par un ASE avec de l'érythropoïétine sérique (EPO)

(> 200 U/L). L'essai MEDALIST a exclu les patients présentant une délétion 5q (dél. 5q), un nombre de leucocytes $\geq 13 \times 10^9/L$, un nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/L$, un nombre de plaquettes $< 50 \times 10^9/L$ ou ayant préalablement reçu un agent modificateur de la maladie contre le SMD.

L'âge médian des patients était de 71 ans (plage de 26 à 95 ans); 62,9 % d'entre eux étaient de sexe masculin et 69 %, de race blanche. La race de 29,7 % des patients n'a pas été déclarée.

Le tableau 15 résume les données démographiques et les caractéristiques liées à la maladie au départ.

Tableau 15 – Données démographiques et caractéristiques du SMD au début de l'essai MEDALIST

Caractéristiques de la maladie	Reblozyl^{MD} (N = 153)	Placebo (N = 76)
Âge médian (années) (min, max,)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
Catégories d'âge, n (%)		
< 65 ans	29 (19,0)	16 (21,1)
De 65 à 74 ans	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75 ans	52 (34,0)	31 (40,8)
Délai précédant le diagnostic initial de SMD^a (mois)		
Moyenne (É.-T.)	57,8 (56,6)	52,7 (42,3)
Médiane (min, max)	44,0 (3, 421)	36,1 (4, 193)
Catégories de taux sérique d'EPO (U/L)^b, n (%)		
< 100	51 (33,3)	31 (40,8)
De 100 à < 200	37 (24,2)	19 (25,0)
De 200 à 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Données manquantes	1 (0,7)	0 (0,0)
Hémoglobine (g/L)		
Moyenne (É.-T.)	7,7 (0,8)	7,7 (0,8)
Médiane (min, max)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
Sidéroblastes en couronne, n (%)		
≥ 15 %	153 (100,0)	76 (100,0)
Classification du SMD^c, n (%)		
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne	7 (4,6)	2 (2,6)
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée et sidéroblastes en couronne	145 (94,8)	74 (97,4)
Autre ^d	1 (0,7)	0 (0,0)
Catégorie de risque selon la classification IPSS-R,		

n (%)	18 (11,8)	6 (7,9)
Très faible	109 (71,2)	57 (75,0)
Faible	25 (16,3)	13 (17,1)
Modéré	1 (0,7)	0 (0,0)
Élevé		
SF3B1, n (%)		
Gène muté	141 (92,2)	65 (85,5)
Gène non muté	12 (7,8)	10 (13,2)
Données manquantes	0 (0,0)	1 (1,3)
Indice fonctionnel ECOG, n (%)		
0	54 (35,3)	33 (43,4)
1	91 (59,5)	32 (42,1)
2	8 (5,2)	11 (14,5)
Catégories de transfusions de globules rouges/8 semaines sur une période de 16 semaines, n (%)		
≥ 6 unités	66 (43,1)	33 (43,4)
< 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)
Antécédents d'agents stimulants érythroïdes, n (%)	148 (96,7)	70 (92,1)

ASE = agent stimulant l'érythropoïèse; EPO = érythropoïétine; IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised; SMD = syndromes myélodysplasiques; É.-T. = écart-type; OMS = Organisation mondiale de la Santé

^a Le délai précédant le diagnostic initial de SMD a été défini comme le nombre d'années écoulées entre la date du diagnostic initial et la date du consentement éclairé. ^b Le taux initial d'EPO a été défini comme la valeur la plus élevée du taux d'EPO dans les 35 jours suivant la première dose de médicament à l'étude. ^c Selon les critères de l'OMS de 2008. ^d SMD avec sidéroblastes en couronne et dysplasie multilignée diagnostiqués localement.

Résultats de l'étude

Dans le cadre de l'essai MEDALIST, l'efficacité de Reblozyl^{MD} a été établie en fonction de la proportion de patients qui n'avaient besoin de recevoir aucune transfusion de globules rouges, soit l'absence de telles transfusions au cours de toute période de 8 semaines consécutives durant les 24 premières semaines de traitement (voir le tableau 16).

Tableau 16 – Résultats relatifs à l’efficacité dans l’essai MEDALIST (population en ITT)

Critères d'évaluation	Reblozyl ^{MD} N = 153 n (%)	Placebo N = 76 n (%)	Valeur de p ^a	Différence de risque en % (IC à 95 %)
Critère d'évaluation principal				
Indépendance à l'égard des transfusions de globules rouges pendant ≥ 8 semaines au cours des semaines 1 à 24 ^b	58 (37,9)	10 (13,2)	< 0,0001	24,6 (14,5, 34,6)
Critères d'évaluation secondaires clés				
Indépendance à l'égard des transfusions de globules rouges pendant ≥ 12 semaines au cours des semaines 1 à 24 ^c	43 (28,1)	6 (7,9)	0,0002	20,0 (10,9, 29,1)
Indépendance à l'égard des transfusions de globules rouges pendant ≥ 12 semaines au cours des semaines 1 à 48 ^d	51 (33,3)	9 (11,8)	0,0003	21,4 (11,2, 31,5)

^a Valeur de *p* bilatérale d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié en fonction des besoins initiaux moyens en matière de transfusions de globules rouges (≥ 6 unités contre < 6 unités de globules rouges par période de 8 semaines) et le score IPSS-R initial (très faible ou faible, par rapport à intermédiaire).

^b Définie comme l'absence de toute transfusion de globules rouges au cours d'une période de 56 jours consécutifs (8 semaines) de la principale phase de la période de traitement (soit les 24 premières semaines de traitement administré à double insu).

^c Définie comme l'absence de toute transfusion de globules rouges au cours d'une période de 84 jours consécutifs (12 semaines) de la principale phase de la période de traitement (soit les 24 premières semaines de traitement administré à double insu).

^d Définie comme l'absence de toute transfusion de globules rouges au cours d'une période de 84 jours consécutifs (12 semaines) au cours des semaines 1 à 48.

ITT = intention de traiter.

Parmi les patients ayant atteint le critère d'évaluation principal (indépendance à l'égard des transfusions de globules rouges pendant ≥ 8 semaines au cours des semaines 1 à 24), 62 % (36/58) ont présenté plus d'un épisode d'indépendance à l'égard des transfusions de globules rouges au cours de la période de traitement.

14.3 Immunogénicité

Comme c'est le cas pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un potentiel d'immunogénicité. La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du test utilisé. De plus, l'incidence observée de la positivité des anticorps (y compris les anticorps neutralisants) dans un test peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthodologie du test, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps anti-luspatercept dans les études décrites ci-dessous avec celle observée dans d'autres études ou avec d'autres produits peut être trompeuse.

Parmi les 284 patients atteints de β -thalassémie traités par Reblozyl^{MD} et qui étaient évaluable pour la présence d'anticorps anti-luspatercept, 4 (1,4 %) patients ont été testés positifs pour les anticorps anti-luspatercept apparus pendant le traitement, y compris 2 patients (0,7 %) qui avaient des anticorps neutralisants. Parmi les 260 patients atteints d'un SMD traités par Reblozyl^{MD} et qui étaient évaluable pour la présence d'anticorps anti-luspatercept, 23 (8,8 %) patients ont été testés positifs pour les anticorps anti-luspatercept apparus pendant le traitement, y compris 9 patients (3,5 %) qui avaient des anticorps neutralisants.

Les concentrations sériques du luspatercept ont eu tendance à diminuer en présence d'anticorps neutralisants. Aucune réaction d'hypersensibilité systémique aiguë grave n'a été signalée chez les patients porteurs d'anticorps anti-luspatercept dans les essais cliniques sur Reblozyl^{MD}, et aucune association n'a été établie entre les réactions d'hypersensibilité ou les réactions au point d'injection et la présence d'anticorps anti-luspatercept.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Aucune étude sur le potentiel de carcinogénicité ou de mutagénicité du luspatercept n'a été menée à ce jour.

Études sur la toxicité de doses répétées :

Dans les études de toxicité à doses répétées, les effets toxiques observés dans les études évaluant la toxicité chez le rat comprenaient les éléments suivants : glomérulonéphrite membranoproliférative; congestion, nécrose et/ou minéralisation des glandes surrénales; vacuolisation et nécrose hépatocellulaires et minéralisation de l'estomac glandulaire. Chez le singe, les effets toxiques comprenaient les éléments suivants : glomérulonéphrite membranoproliférative; dégénérescence vasculaire et infiltrats inflammatoires dans le plexus choroïde.

Des études à doses répétées ont été menées chez des macaques de Buffon. Dans une étude de 6 mois, les macaques ont reçu des doses de 0, 0,3, 1 ou 6 mg/kg de luspatercept une fois toutes les deux semaines, après quoi ils ont bénéficié d'une période de récupération de 3 mois. Dans une étude de 13 semaines, les macaques ont reçu des doses de 0, 1, 6 ou 30 mg/kg de Reblozyl^{MD}, après quoi ils ont bénéficié d'une période de récupération de 10 semaines. Des augmentations des paramètres sanguins (augmentation du nombre de globules rouges, de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des réticulocytes) sont survenues à ≥ 1 mg/kg chez les mâles et à $\geq 0,3$ mg/kg chez les femelles (au moins un point d'évaluation). La créatinine et/ou l'azote uréique (BUN) étaient augmentés aux doses de ≥ 1 mg/kg. La ferritine et la PA étaient augmentées aux doses de ≥ 6 mg/kg. Le ratio microalbumine:créatinine avait augmenté chez un animal ayant reçu 1 mg/kg et chez deux animaux ayant reçu 6 mg/kg à la plupart des points d'évaluation. Les paramètres hématologiques et biologiques étaient réversibles dans la période de récupération, les biomarqueurs urinaires ont montré une tendance à revenir aux taux de départ. Les analyses histopathologiques ont montré des signes de toxicité dans les reins, le cerveau et les ganglions lymphatiques.

Reins : Une glomérulonéphrite membranoproliférative a été observée à ≥ 1 mg/kg. Des dépôts de complexes immuns ont été observés dans des sites intramembraneux et/ou le mésangium des glomérules touchés. Une hémorragie interstitielle ou tubulaire avec ou sans dépôt d'hémosidérine a été observée dans le cortex et/ou la médulla à ≥ 1 mg/kg. Une fibrose interstitielle/fibroplasia a été observée à 6 mg/kg; cependant, des changements interstitiels subtils, y compris l'augmentation de la matrice extracellulaire, la vacuolisation des cellules interstitielles et/ou la dégénérescence/l'atrophie des tubules, ont été observés dans la médulla, près de la jonction corticomédullaire à ≥ 1 mg/kg. Des infiltrations interstitielles minimales à légères de cellules inflammatoires mixtes ont été observées chez 2 des 6 animaux du groupe recevant la dose de 6 mg/kg. Les animaux ayant reçu 1 mg/kg se sont rétablis après la période de récupération de 3 mois; tandis que les animaux ayant reçu 6 mg/kg n'ont obtenu qu'un rétablissement partiel.

Cerveau : Il y a eu des changements au plexus choroïde dans l'interstitium et les vaisseaux sanguins à ≥ 1 mg/kg, notamment : dégénérescence vasculaire (vaisseaux sanguins de petite et moyenne taille), dépôt de pigments (hémosidérine), dépôt de matière protéique éosinophile, infiltration de cellules inflammatoires mixtes (petit nombre de neutrophiles, de macrophages et de lymphocytes, y compris des plasmocytes) et infiltration de macrophages spumeux (vacuolés). Les résultats immunohistochimiques ont révélé un dépôt accru des composants immunitaires. Ces effets se sont améliorés pendant la période de récupération.

Ganglions lymphatiques : L'hématopoïèse extramédullaire dans les ganglions lymphatiques mandibulaires et axillaires s'est produite à 0,3 mg/kg et à 1 mg/kg, et était réversible pendant la période de récupération.

Dans une étude à doses répétées, des rats Sprague-Dawley adultes ont reçu des doses de 0, 1, 3 ou 15 mg/kg de luspatercept une fois toutes les deux semaines pendant 13 semaines, après quoi ils ont bénéficié d'une période de récupération de 10 semaines. Les effets observés chez le rat étaient semblables à ceux observés chez le macaque et se sont produits à des doses similaires. Des augmentations des paramètres sanguins se sont produites aux doses de ≥ 3 mg/kg. Une glomérulonéphrite membranoproliférative a été observée aux doses ≥ 1 mg/kg avec augmentation de l'azote uréique à la dose de 15 mg/kg. Des taux accrus de PA ont été observés, et une vacuolisation hépatocellulaire minimale à légère a été notée à toutes les doses dans le foie et une nécrose hépatique focale ou multifocale minimale a été observée aux doses de ≥ 3 mg/kg. Dans les glandes surrénales, une nécrose corticale minimale à modérée a été observée aux doses de ≥ 3 mg/kg. Après la période de récupération, les effets liés au traitement ont persisté dans les reins, le foie et les glandes surrénales.

Dans une étude de toxicité juvénile définitive à doses répétées, des cancers hématologiques ont été observés chez 3 des 44 rats examinés dans le groupe recevant la dose la plus élevée (10 mg/kg). La survenue de tels cancers chez les jeunes animaux est inhabituelle et un lien avec le traitement par le luspatercept ne peut être exclu. Les rats juvéniles ont reçu le luspatercept par voie sous-cutanée à raison de 1, 3 ou 10 mg/kg une fois toutes les 2 semaines, du 7^e au 91^e jour postnatal. Des cancers hématologiques (leucémie granulocytaire, leucémie lymphocytaire, lymphome malin) ont été observés avec la dose de 10 mg/kg, entraînant des expositions (basées sur l'aire sous la courbe [ASC]) environ 8 fois plus élevées que celle produite par la dose maximale recommandée chez l'humain (β -thalassémie) [DMRH], à savoir 1,25 mg/kg. Aucune autre lésion proliférative ou préneoplasique attribuable au luspatercept n'a été observée chez les espèces évaluées dans les autres études d'innocuité non clinique sur le luspatercept, y compris une étude de 6 mois chez le singe.

Études sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce :

Dans une étude combinée évaluant la fertilité chez le mâle et la femelle ainsi que le développement embryonnaire précoce chez le rat, le luspatercept a été administré par voie sous-cutanée à des doses de 0, 1, 3 ou 15 mg/kg. Des réductions significatives du nombre moyen de corps jaunes, d'implantations et d'embryons viables ont été observées chez les femelles recevant le luspatercept. Des effets sur la fertilité des femelles ont été observés avec la dose la plus élevée (15 mg/kg), entraînant des expositions (basées sur l'ASC) environ 12 fois plus élevées que celle produite par la DMRH de 1,25 mg/kg. Les effets indésirables sur la fertilité des rats femelles étaient réversibles après une période de récupération de 14 semaines. Aucun effet indésirable n'a été noté chez les rats mâles.

Études sur le développement embryofœtal :

Le luspatercept est associé à une toxicité sur le développement embryofœtal. Des études évaluant la toxicité sur le développement embryofœtal (études définitives et de détermination de l'intervalle posologique) ont été menées chez des rates Sprague-Dawley gravides et des lapines gravides blanches de Nouvelle-Zélande. Dans le cadre d'études définitives, des rates ont reçu 0, 5, 15 ou 30 mg/kg, et des lapines ont reçu 0, 5, 20 ou 40 mg/kg administrés deux fois durant la période d'organogenèse. Les effets embryofœtaux observés chez les deux espèces comprenaient : réductions du nombre de fœtus vivants, baisses de poids des fœtus, augmentations des résorptions et augmentation des pertes après l'implantation.

Toxicité chez les mères : Le nombre de rates gravides a significativement diminué à 30 mg/kg et le nombre de lapines gravides a diminué aux doses de ≥ 20 mg/kg. Dans deux espèces, le nombre moyen de résorptions et le pourcentage de perte après l'implantation ont augmenté (à 30 mg/kg chez la rate et aux doses de ≥ 20 mg/kg chez la lapine).

Toxicité fœtale : Chez le rat, il s'est produit des variations squelettiques aux doses de ≥ 5 mg/kg. Il s'est produit des malformations grossières à 15 mg/kg ($n = 3$ fœtus) que l'on a considérées comme étant probablement liées au luspatercept. Les malformations comprenaient : agnathie avec une petite ouverture orale et absence de langue; yeux creux, fente palatine, museau fendu et absence de narines; et, queue filiforme et absence d'ouverture anale, ainsi que des malformations squelettiques (une seule vertèbre sacrée, pas de vertèbre caudale et un point d'ossification supplémentaire dans la vertèbre sacrée). Il y a eu une augmentation de la mortalité embryofœtale à 30 mg/kg, ce qui pourrait avoir masqué une réponse liée à la dose pour ces malformations. D'autres malformations observées ont été considérées comme n'étant pas liées au traitement parce qu'elles avaient déjà été observées chez des témoins historiques. Chez le lapin, il s'est produit des variations squelettiques aux doses de ≥ 5 mg/kg. Des malformations squelettiques aux côtes et aux vertèbres se sont produites chez les fœtus à 20 mg/kg ($n = 1$) et à 40 mg/kg ($n = 5$). Une malformation grossière a été observée à 40 mg/kg chez un fœtus présentant une gastroschisis laissant sortir une partie du foie, des intestins, de l'estomac et de la rate; ce fœtus avait également un centrum vertébral cervical mal positionné. Chez les deux espèces, la DSENO pour les effets embryofœtaux liés au luspatercept a été observée dans les études sur le développement embryofœtal à la dose la plus faible évaluée, soit 5 mg/kg, ce qui correspond à une exposition estimée 4,9 fois plus élevée chez le rat et à 9,9 fois plus élevée chez le lapin par rapport à l'exposition clinique estimée.

Études sur le développement pré et postnatal (DPPN) :

La génération parentale de rats Sprague-Dawley a reçu 0, 3, 10 ou 30 mg/kg de luspatercept; les rats de la génération F1 n'ont pas reçu de dose, mais ont reçu le luspatercept in utero et dans le lait maternel.

Les rats de la génération F1 avaient un poids corporel inférieur et ont subi des effets indésirables rénaux, notamment : une glomérulonéphrite membranoproliférative minime à légère, et/ou une atrophie/hypoplasie tubulaire et ectasie vasculaire occasionnellement associée à une hémorragie. Les effets rénaux ont été considérés comme indésirables aux doses de ≥ 3 mg/kg.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS – UTILISATION DANS LES CAS DE BÊTA-THALASSÉMIE

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrREBLOZYL^{MD}

luspatercept pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Reblozyl^{MD}** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Reblozyl^{MD}**.

Pourquoi utilise-t-on Reblozyl^{MD}?

Reblozyl^{MD} est utilisé pour traiter les adultes qui ont un faible nombre de globules rouges (anémie) et qui ont besoin de transfusions de globules rouges en raison d'un trouble sanguin (β -thalassémie) qui affecte la production d'hémoglobine (une protéine des globules rouges qui transporte l'oxygène dans tout le corps).

Comment Reblozyl^{MD} agit-il?

Reblozyl^{MD} peut améliorer la production de globules rouges et augmenter les taux d'hémoglobine, réduisant ainsi la nécessité de recevoir des transfusions de globules rouges.

Quels sont les ingrédients de Reblozyl^{MD}?

Ingrédients médicinaux : luspatercept

Ingrédients non médicinaux : acide citrique monohydraté, acide chlorhydrique, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, sucrose citrate de trisodium dihydraté.

Reblozyl^{MD} se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Reblozyl^{MD} est une poudre qui sera mélangée à de l'eau stérile avant d'être injectée sous la peau (injection sous-cutanée). Il est offert en flacons et est disponible en deux concentrations, soit 25 mg et 75 mg.

N'utilisez pas Reblozyl^{MD} dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au luspatercept ou à l'un des autres ingrédients de Reblozyl^{MD}.

En cas de doute, consultez votre médecin ou votre infirmière avant de recevoir Reblozyl^{MD}.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Reblozyl^{MD}, afin d'assurer le bon usage du médicament et réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes un patient atteint de β -thalassémie et si vous avez dû vous faire enlever la rate. Vous pourriez présenter un risque accru de caillot sanguin lorsque vous recevez Reblozyl^{MD}. Discutez avec votre médecin des autres facteurs de risque potentiels qui pourraient accroître votre risque, y compris

l'utilisation d'une hormonothérapie substitutive ou des antécédents de caillot sanguin. Votre médecin pourrait utiliser des mesures préventives ou des médicaments pour réduire le risque de formation de caillots sanguins.

- si vous êtes un patient atteint de β -thalassémie et si vous avez des antécédents médicaux de masse produisant des cellules sanguines à l'extérieur de la moelle osseuse (masses hématopoïétiques extramédullaires, masses HEM), ou si vous présentez un faible taux d'hémoglobine, si votre rate est élargie ou a été enlevée, ou si votre foie est élargi. Vous pourriez présenter un risque élevé de masses HEM. Votre médecin vous parlera d'autres facteurs de risque possibles qui peuvent augmenter vos risques, notamment :
 - une compression de la moelle épinière.
- si vous présentez ou avez déjà souffert d'hypertension artérielle, car Reblozyl^{MD} peut augmenter votre tension artérielle. Votre tension artérielle sera surveillée avant l'administration de Reblozyl^{MD} et tout au long du traitement.

Autres mises en garde :

Grossesse :

- N'utilisez pas ce médicament pendant la grossesse. Reblozyl^{MD} peut causer du tort à votre bébé à naître.
- Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de subir un test de grossesse avant le traitement.
- Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir, demandez conseil à votre professionnel de la santé avant de prendre ce médicament.

Allaitement :

- N'allaitiez pas pendant que vous recevez ce médicament et pendant au moins 3 mois après votre dernière dose. On ne sait pas si Reblozyl^{MD} passe dans le lait maternel.

Contraception :

- Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Reblozyl^{MD} et pendant au moins 3 mois après leur dernière dose.
- Vous ne devez pas devenir enceinte pendant que vous prenez ce médicament. Reblozyl^{MD} peut causer du tort à votre bébé à naître.

Fertilité :

- Si vous êtes une femme, ce médicament peut causer des problèmes de fertilité, ce qui peut nuire à votre capacité d'avoir un bébé. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir des conseils avant de recevoir Reblozyl^{MD}.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Comment serez-vous traité avec Reblozyl^{MD}?

Reblozyl^{MD} sera administré par injection sous la peau. Les injections vous seront administrées par un médecin, une infirmière ou un autre professionnel de la santé.

Vous subirez une analyse sanguine pour mesurer votre taux d'hémoglobine avant de recevoir Reblozyl^{MD}. Si votre taux d'hémoglobine est trop élevé, vous pourriez ne pas recevoir Reblozyl^{MD} lors de votre visite. Votre tension artérielle sera aussi mesurée avant chaque administration de ce médicament et tout au long du traitement.

Dose habituelle :

La dose que vous recevrez sera basée sur votre poids corporel en kilogrammes.

- La dose initiale recommandée est de 1,0 mg/kg de poids corporel une fois toutes les trois semaines.
- La dose maximale recommandée est de 1,25 mg/kg de poids corporel une fois toutes les 3 semaines.
- Votre médecin vérifiera vos progrès et pourrait modifier votre dose si nécessaire.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Reblozyl^{MD}, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

En cas d'injection manquée ou retardée de Reblozyl^{MD}, vous recevrez une injection de Reblozyl^{MD} le plus tôt possible, puis votre traitement se poursuivra comme prescrit, avec des intervalles d'au moins 3 semaines entre les doses.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Reblozyl^{MD}?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Reblozyl^{MD}. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires très courants (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- étourdissements, maux de tête
- douleur osseuse et/ou articulaire
- fatigue (épuisement ou sensation de faiblesse)
- toux
- douleur abdominale
- diarrhée

Effets secondaires courants (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- symptômes pseudo-grippaux
- nausées
- infections des voies respiratoires supérieures

- élévation de la tension artérielle
- taux élevé d'acide urique dans le sang (hyperuricémie)
- réactions au point d'injection : rougeur, sensation de brûlure et douleur au point d'injection

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : épuisement, fatigue		√	
Cellulite (infection de la peau) : zone de la peau rouge, enflée, chaude et sensible			√
Cholangite (inflammation de l'appareil biliaire) : douleur abdominale, fièvre, frissons, jaunissement de la peau/des yeux, nausées, vomissements, selles de couleur argile, urine foncée, fatigue			√
Thrombose veineuse profonde (caillots sanguins se formant dans les vaisseaux sanguins) : douleur dans un bras ou une jambe avec enflure			√
Masses hématopoïétiques extramédullaires (HEM) (masses produisant des cellules sanguines à l'extérieur de la moelle osseuse) : douleur grave dans le dos qui ne disparaît pas, engourdissement, faiblesse ou perte de mouvement volontaire dans les jambes, les mains ou les bras, perte de contrôle de l'intestin et de la vessie.			√
Fièvre		√	
Choc septique (infection foudroyante) : fièvre, frissons, température corporelle très basse, diminution de la production d'urine, battements cardiaques rapides, respiration rapide, nausées, vomissements, diarrhée			√
AVC : difficulté à bouger les membres, à marcher ou à parler			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;
ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Reblozyl^{MD} doit être conservé au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C.
Ne pas congeler.

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

Pour en savoir plus sur Reblozyl^{MD} :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le [site Web de Santé Canada \(https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (<https://bms.com/ca/fr>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-463-6267.

Le présent dépliant a été rédigé par Celgene Inc., une filiale de Bristol Myers Squibb.

© 2022 Celgene Corporation

^{MD} Reblozyl est une marque déposée de Celgene Corporation, utilisée sous licence par Celgene Inc.

Licence de : Acceleron Pharma, Inc.

Dernière révision : 21 novembre 2022

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS – UTILISATION DANS LES CAS DE SYNDROME MYÉLODYSPLASIQUE

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr**REBLOZYL**^{MD}

Luspatercept pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Reblozyl**^{MD} et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Reblozyl**^{MD}.

Pourquoi utilise-t-on **Reblozyl**^{MD}?

Reblozyl^{MD} est utilisé chez les adultes présentant un faible nombre de globules rouges (anémie) et nécessitant des transfusions de globules rouges en raison d'un trouble du sang et de la moelle osseuse (syndromes myélodysplasiques avec sidéroblastes en couronne). Il est administré à des patients qui n'ont pas répondu à l'érythropoïétine ou qui ne sont pas en mesure de recevoir un tel traitement.

Comment **Reblozyl**^{MD} agit-il?

Reblozyl^{MD} peut améliorer la production de globules rouges et augmenter les taux d'hémoglobine, réduisant ainsi le nombre de transfusions de globules rouges.

Quels sont les ingrédients de **Reblozyl**^{MD}?

Ingrédients médicinaux : luspatercept

Ingrédients non médicinaux : acide citrique monohydraté, acide chlorhydrique, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, sucrose citrate de trisodium dihydraté.

Reblozyl^{MD} se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Reblozyl^{MD} est une poudre qui sera mélangée à de l'eau stérile avant d'être injectée sous la peau (injection sous-cutanée). Il est offert en flacons et en deux concentrations, soit 25 mg et 75 mg.

N'utilisez pas **Reblozyl**^{MD} dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au luspatercept ou à l'un des autres ingrédients de **Reblozyl**^{MD}.

En cas de doute, consultez votre médecin ou votre infirmière avant de recevoir **Reblozyl**^{MD}.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser **Reblozyl^{MD}, afin d'assurer le bon usage du médicament et réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous présentez ou avez déjà souffert d'hypertension artérielle, car **Reblozyl**^{MD} peut augmenter votre tension artérielle. Votre tension artérielle sera surveillée avant l'administration de **Reblozyl**^{MD} et tout au long du traitement.

Autres mises en garde :

Grossesse :

- N'utilisez pas ce médicament pendant la grossesse. Reblozyl^{MD} peut causer du tort à votre bébé à naître.
- Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de subir un test de grossesse avant le traitement.
- Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir, demandez conseil à votre professionnel de la santé avant de prendre ce médicament.

Allaitement :

- N'allaitiez pas pendant que vous recevez ce médicament et pendant au moins 3 mois après votre dernière dose. On ne sait pas si Reblozyl^{MD} passe dans le lait maternel.

Contraception :

- Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Reblozyl^{MD} et pendant au moins 3 mois après leur dernière dose.
- Vous ne devez pas devenir enceinte pendant que vous prenez ce médicament. Reblozyl^{MD} peut causer du tort à votre bébé à naître.

Fertilité :

- Si vous êtes une femme, ce médicament peut causer des problèmes de fertilité, ce qui peut nuire à votre capacité d'avoir un bébé. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir des conseils avant de recevoir Reblozyl^{MD}.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Comment serez-vous traité avec Reblozyl^{MD}?

Reblozyl^{MD} sera administré par injection sous la peau. Les injections vous seront administrées par un médecin, une infirmière ou un autre professionnel de la santé.

Vous subirez une analyse sanguine pour mesurer votre taux d'hémoglobine avant de recevoir Reblozyl^{MD}. Si votre taux d'hémoglobine est trop élevé, vous pourriez ne pas recevoir Reblozyl^{MD} lors de votre visite. Votre tension artérielle sera aussi mesurée avant chaque administration de ce médicament et tout au long du traitement.

Dose habituelle :

La dose que vous recevrez sera basée sur votre poids corporel en kilogrammes.

- La dose initiale recommandée est de 1,0 mg/kg de poids corporel une fois toutes les trois semaines.
- La dose maximale recommandée est de 1,75 mg/kg de poids corporel une fois toutes les 3 semaines.
- Votre médecin vérifiera vos progrès et pourrait modifier votre dose si nécessaire.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Reblozyl^{MD}, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

En cas d'injection manquée ou retardée de Reblozyl^{MD}, vous recevrez une injection de Reblozyl^{MD} le plus tôt possible, puis votre traitement se poursuivra comme prescrit, avec des intervalles d'au moins 3 semaines entre les doses.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Reblozyl^{MD}?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Reblozyl^{MD}. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires très courants (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- fatigue (épuisement ou sensation de faiblesse, faible niveau d'énergie)
- nausées, diarrhée ou constipation
- étourdissements, maux de tête
- maux de dos
- toux
- difficulté à respirer ou essoufflement
- infection de la vessie (infection des voies urinaires)

Effets secondaires courants (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- douleur musculaire
- symptômes pseudo-grippaux
- infections des voies respiratoires supérieures
- diminution de l'appétit
- augmentation du taux de sucre dans le sang
- réactions au point d'injection : rougeur, sensation de brûlure et douleur au point d'injection

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : épuisement, fatigue		√	
Carcinome basocellulaire (certains types de cancer de la peau) : changements dans l'apparence de la peau ou apparition d'excroissances (tumeurs bénignes) sur la peau			√
Problèmes cardiaques, notamment : insuffisance cardiaque : essoufflement, enflure des jambes, des chevilles et des pieds, battements de cœur rapides, toux/respiration sifflante s'accompagnant d'expectorations (crachat) blanches/roses; angine de poitrine : douleur/gêne à la poitrine; bloc auriculo-ventriculaire : douleur à la poitrine, étourdissements/évanouissement, fatigue, essoufflement, sensation que le cœur saute un battement			√
Insuffisance rénale : production insuffisante d'urine, essoufflement, confusion, enflure des jambes, des chevilles, des pieds; somnolence/fatigue, nausées			√
Pneumonie : fièvre, frissons, fatigue, toux, essoufflement, toux avec expulsion de mucus épais jaune ou vert; battements de cœur rapides		√	
Progression du SMD vers une leucémie myéloïde aiguë (LMA) (symptômes) : fièvre, douleur osseuse, fatigue, essoufflement, saignements inhabituels, susceptibilité aux ecchymoses (bleus).			√

Choc septique (infection foudroyante) : fièvre, frissons, température corporelle très basse, diminution de la production d'urine, battements cardiaques rapides, respiration rapide, nausées, vomissements, diarrhée			v
---	--	--	----------

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Reblozyl^{MD} doit être conservé au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C. Ne pas congeler.

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

Pour en savoir plus sur Reblozyl^{MD} :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le [site Web de Santé Canada \(https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (<https://bms.com/ca/fr>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-463-6267.

Le présent dépliant a été rédigé par Celgene Inc., une filiale de Bristol Myers Squibb.

© 2022 Celgene Corporation

^{MD} Reblozyl est une marque déposée de Celgene Corporation, utilisée sous licence par Celgene Inc.

Licence de : Acceleron Pharma, Inc.

Dernière révision : 21 novembre 2022