

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Reblozyl 25 mg polvo para solución inyectable
Reblozyl 75 mg polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Reblozyl 25 mg polvo para solución inyectable

Cada vial contiene 25 mg de luspatercept. Después de la reconstitución, cada mililitro de la solución contiene 50 mg de luspatercept.

Reblozyl 75 mg polvo para solución inyectable

Cada vial contiene 75 mg de luspatercept. Después de la reconstitución, cada mililitro de la solución contiene 50 mg de luspatercept.

Luspatercept se produce en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante la técnica de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable (polvo para inyectable).

Polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Reblozyl está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio, con sideroblastos en anillo, que obtuvieron una respuesta insatisfactoria o no son candidatos a los tratamientos basados en la eritropoyetina (ver sección 5.1).

Reblozyl está indicado en adultos para el tratamiento de la anemia asociada a betatalasemia (β -talasemia) dependiente de transfusiones y no dependiente de transfusiones (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Reblozyl lo debe iniciar un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades hematológicas.

Posología

Antes de cada administración de Reblozyl, se debe determinar la concentración de hemoglobina (Hb) de los pacientes. Si la transfusión de eritrocitos tiene lugar antes de la administración del medicamento, se debe determinar la concentración de Hb previa a la transfusión para ajustar la dosis.

La dosis inicial recomendada de Reblozyl es de 1,0 mg/kg una vez cada 3 semanas.

- *Síndromes mielodisplásicos*

Si el paciente sigue necesitando transfusiones de eritrocitos después de, al menos, 2 dosis consecutivas de 1,0 mg/kg (dosis inicial), se debe aumentar la dosis a 1,33 mg/kg. Si el paciente sigue necesitando transfusiones de eritrocitos después de, al menos, 2 dosis consecutivas de 1,33 mg/kg, se debe aumentar la dosis a 1,75 mg/kg. La frecuencia mínima para el aumento de dosis es cada 6 semanas (2 administraciones) y no se debe superar la dosis máxima de 1,75 mg/kg cada 3 semanas. La dosis no debe incrementarse inmediatamente después de un retraso de la dosis.

En los pacientes con un nivel de Hb previo a la dosis de >9 g/dl que no hayan alcanzado aún la independencia transfusional, podrá ser necesario un incremento de la dosis a criterio del médico; no puede descartarse el riesgo de que la Hb aumente por encima del umbral diana con la transfusión concomitante.

Si la respuesta del paciente (es decir, independencia transfusional) se pierde, la dosis se debe aumentar en un nivel de dosis (ver Tabla 1).

- *β-talasemia dependiente de transfusiones*

Si el paciente no logra una respuesta, definida como una reducción del número de transfusiones de eritrocitos de, al menos, una tercera parte después de ≥2 dosis consecutivas (6 semanas) de 1,0 mg/kg (dosis inicial), se debe aumentar la dosis a 1,25 mg/kg. La dosis no se debe aumentar más allá de la dosis máxima de 1,25 mg/kg cada 3 semanas.

Si la respuesta del paciente se pierde (si la carga transfusional de eritrocitos vuelve a aumentar después de una respuesta inicial), la dosis se debe aumentar en un nivel de dosis (ver Tabla 2).

- *β-talasemia no dependiente de transfusiones*

Si el paciente no logra o no mantiene una respuesta, definida como un aumento con respecto al inicio en la Hb previa a la dosis de ≥1 g/dl después de ≥2 dosis consecutivas (6 semanas) al mismo nivel de dosis (sin transfusiones; es decir, al menos 3 semanas después de la última transfusión), la dosis se debe aumentar en un nivel de dosis (ver Tabla 2). La dosis no se debe aumentar más allá de la dosis máxima de 1,25 mg/kg cada 3 semanas.

Aumento al siguiente nivel de dosis

A continuación, se muestra el aumento al siguiente nivel de dosis en función de la dosis actual:

Tabla 1. Aumento al siguiente nivel de dosis para SMD

Dosis actual	Dosis aumentada
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

Tabla 2. Aumento al siguiente nivel de dosis para β-talasemia

Dosis actual	Dosis aumentada
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

* Solo se aplica a la β-talasemia no dependiente de transfusiones.

Reducción de la dosis y retraso de la administración

En caso de aumento de la Hb >2 g/dl en un plazo de 3 semanas sin transfusiones, en comparación con el valor de Hb con la dosis anterior, la dosis de Reblozyl se debe reducir en un nivel de dosis.

Si la concentración de Hb es $\geq 11,5$ g/dl sin transfusiones durante al menos 3 semanas, se debe posponer la dosis hasta que Hb sea $\leq 11,0$ g/dl. Si tiene lugar también un aumento rápido y simultáneo de la Hb con respecto al valor de Hb con la dosis previa (>2 g/dl en un plazo de 3 semanas sin transfusiones), se debe considerar reducir la dosis en un nivel de dosis después del retraso de la administración.

La dosis no puede ser inferior a 0,8 mg/kg (para SMD o β -talasemia dependiente de transfusiones) o inferior a 0,6 mg/kg (para β -talasemia no dependiente de transfusiones).

A continuación, se muestra la dosis reducida durante el tratamiento con luspatercept.

Tabla 3. Dosis reducida para SMD

Dosis actual	Dosis reducida
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tabla 4. Dosis reducida para β -talasemia

Dosis actual	Dosis reducida
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

* Solo se aplica a la β -talasemia no dependiente de transfusiones.

Modificación de la dosis debido a reacciones adversas

Las instrucciones sobre las interrupciones o reducciones de la dosis en caso de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con luspatercept se describen en la Tabla 5.

Tabla 5. Instrucciones sobre la modificación de la dosis

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento*	Instrucciones de administración
Reacciones adversas de Grado 2 (ver sección 4.8), incluida la hipertensión de Grado 2 (ver las secciones 4.4 y 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir el tratamiento Reanudar a la dosis previa cuando la reacción adversa haya mejorado o vuelto su valor inicial
Hipertensión de Grado ≥ 3 (ver las secciones 4.4 y 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir el tratamiento Reanudar a una dosis reducida una vez esté controlada la tensión arterial de acuerdo con las guías de reducción de la dosis
Otras reacciones adversas persistentes de Grado ≥ 3 (ver sección 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir el tratamiento Reanudar a la dosis previa o a una dosis reducida cuando la reacción adversa haya mejorado o vuelta a su valor inicial de acuerdo con las guías de reducción de la dosis
Masas hematopoyéticas extramedulares (HEM) que causan graves complicaciones (ver las secciones 4.4 y 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> Suspender el tratamiento

* Grado 1 = leve; Grado 2 = moderada; Grado 3 = grave y Grado 4 = potencialmente mortal.

Dosis omitidas

En caso de omisión o retraso de la administración del tratamiento, el paciente debe recibir el medicamento lo antes posible y continuar el tratamiento según la prescripción con un período de, al menos, 3 semanas entre las administraciones.

Pacientes con pérdida de respuesta

Si el paciente deja de obtener respuesta al tratamiento con Reblozyl se deben evaluar los factores causales (p. ej., una hemorragia). Si se descartan las causas habituales de una pérdida de respuesta hematológica, se debe valorar la posibilidad de aumentar la dosis de acuerdo con las instrucciones anteriores para tratar la correspondiente indicación (ver Tabla 1 y Tabla 2).

Interrupción

Se debe interrumpir el tratamiento con Reblozyl si el paciente no presenta una reducción de la carga transfusional (para los pacientes con SMD o β-talasemia dependiente de transfusiones) o un aumento de la Hb con respecto al valor inicial sin transfusiones (para los pacientes con β-talasemia no dependiente de transfusiones) después de 9 semanas de tratamiento (3 dosis) con la dosis máxima y no se hallan explicaciones alternativas para la falta de respuesta (p. ej., hemorragia, cirugía, otras enfermedades concomitantes) o si en algún momento se produce una reacción adversa inadmisible.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis inicial de Reblozyl (ver sección 5.2). Los datos disponibles en pacientes con β-talasemia ≥60 años de edad son limitados.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial a los pacientes con bilirrubina (BIL) total > límite superior de la normalidad (LSN) y/o alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) <3 × LSN (ver sección 5.2).

No se pueden hacer recomendaciones posológicas para los pacientes con ALT o AST ≥3 × LSN o lesión hepática CTCAE de Grado ≥3 debido a la falta de datos (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial a los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (velocidad de filtración glomerular estimada [VFGe] <90 y ≥30 ml/min/1,73 m²). Solo se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal moderada.

No se pueden hacer recomendaciones posológicas para los pacientes con insuficiencia renal grave (VFGe <30 ml/min/1,73 m²) debido a la falta de datos clínicos (ver sección 5.2). Se ha observado que los pacientes con insuficiencia renal al inicio del tratamiento tienen una mayor exposición (ver sección 5.2). Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a estos pacientes para detectar reacciones adversas y se debe abordar el ajuste de la dosis en consecuencia (ver Tabla 5).

Población pediátrica

El uso de Reblozyl en la población pediátrica para la indicación de síndromes mielodisplásicos, o en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad con β-talasemia, no es apropiado. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Reblozyl en la población pediátrica de entre 6 años y menos de 18 años de edad para la indicación de β-talasemia. Para consultar los datos preclínicos, ver la sección 5.3.

Forma de administración

Para uso por vía subcutánea.

Después de la reconstitución, la solución de Reblozyl se debe inyectar por vía subcutánea en el brazo, el muslo o el abdomen. Se debe calcular el volumen de administración total exacto de la solución reconstituida necesario para el paciente y transferir lentamente desde el(s) vial(es) unidosis a una jeringa.

El volumen máximo recomendado del medicamento por lugar de inyección es de 1,2 ml. Si fuera necesario administrar más de 1,2 ml, el volumen total se debe dividir en inyecciones de volumen similar y administrar en zonas separadas en la misma localización anatómica, pero en lados opuestos del cuerpo.

Si es necesario administrar varias inyecciones, se debe utilizar una jeringa y una aguja nuevas para cada inyección subcutánea. No se debe administrar más de una dosis procedente de un mismo vial.

Si la solución de Reblozyl se ha refrigerado después de la reconstitución, se debe sacar de la nevera 15-30 minutos antes de la inyección para que alcance la temperatura ambiente. Esto hará que la inyección sea más agradable.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo (ver sección 4.6).
- Pacientes que requieren tratamiento para controlar el crecimiento de las masas hematopoyéticas extramedulares (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Acontecimientos tromboembólicos

Entre los pacientes con β-talasemia, se notificaron acontecimientos tromboembólicos (ATE) en el 3,6 % (8/223) de los pacientes tratados con luspatercept en la fase a doble ciego del estudio pivotal en los pacientes con dependencia transfusional y en el 0,7 % (1/134) de los pacientes durante la fase abierta del estudio pivotal en los pacientes no dependientes de transfusiones. Los acontecimientos tromboembólicos reportados incluyeron trombosis venosa profunda, trombosis de la vena porta, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico y tromboflebitis superficial (ver sección 4.8). Todos los pacientes con ATE se habían sometido a una esplenectomía y tenían al menos otro factor de riesgo de ATE (p. ej., antecedentes de trombocitosis o uso concomitante de terapia de reemplazo hormonal). No se detectó una correlación entre la incidencia de ATE y una concentración de Hb elevada. En los pacientes con β-talasemia, una esplenectomía y otros factores de riesgo de ATE, se deben sopesar las posibles ventajas del tratamiento con luspatercept frente al riesgo de ATE. En los pacientes de mayor riesgo con β-talasemia se debe considerar la tromboprofilaxis conforme a las guías clínicas vigentes.

Masas hematopoyéticas extramedulares

En pacientes con β-talasemia dependiente de transfusiones, se observaron masas hematopoyéticas extramedulares (HEM) en el 3,2 % (10/315) de los pacientes tratados con luspatercept en el estudio pivotal y en el estudio de seguimiento a largo plazo. Se produjeron síntomas de compresión de la médula espinal debido a masas HEM en el 1,9 % (6/315) de los pacientes tratados con luspatercept (ver sección 4.8).

En pacientes con β-talasemia no dependiente de transfusiones, se observaron masas HEM en el 6,3 % (6/96) de los pacientes tratados con luspatercept en el estudio pivotal. Se produjo compresión de la médula espinal debido a masas HEM en el 1,0 % (1/96) de los pacientes tratados con luspatercept. Durante la parte abierta del estudio, se observaron masas HEM en 2 pacientes adicionales, sumando un total de 8/134 (6,0 %) pacientes (ver sección 4.8).

Los pacientes con masas HEM pueden presentar un empeoramiento de estas masas y complicaciones durante el tratamiento. Los signos y síntomas pueden variar según la localización anatómica. Se debe monitorizar a los pacientes al inicio y durante el tratamiento para detectar los síntomas y signos o las complicaciones derivadas de las masas HEM, y tratarlos de acuerdo con las guías clínicas. Se debe suspender el tratamiento con luspatercept en caso de complicaciones graves debidas a masas HEM.

Aumento de la tensión arterial

En los estudios pivotales en SMD y β-talasemia, los pacientes tratados con luspatercept presentaron un incremento promedio de la tensión arterial sistólica y diastólica de 5 mm Hg con respecto al valor inicial (ver sección 4.8). Se observó una mayor incidencia de hipertensión en los primeros 12 meses de tratamiento en los pacientes con β-talasemia no dependiente de transfusiones tratados con luspatercept (ver sección 4.8).

Únicamente se debe iniciar el tratamiento si la tensión arterial está adecuadamente controlada. Se debe monitorizar la tensión arterial antes de cada administración de luspatercept. Puede ser necesario ajustar o retrasar la dosis de luspatercept, y se debe tratar a los pacientes para la hipertensión de acuerdo con las guías clínicas vigentes (ver Tabla 5 en la sección 4.2). Se debe volver a evaluar el beneficio potencial del tratamiento con Reblozyl en caso de hipertensión persistente o exacerbaciones de la hipertensión preexistente.

Fractura traumática

En los pacientes con β-talasemia no dependiente de transfusiones, se observaron fracturas traumáticas en el 8,3 % (8/96) de los pacientes tratados con luspatercept. Se debe informar a los pacientes del riesgo de fractura traumática.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos de interacciones formales. El uso concomitante de quelantes del hierro no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de luspatercept.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad de gestación /anticoncepción en mujeres

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Reblozyl y durante al menos los 3 meses siguientes a la administración de la última dosis. Antes de iniciar el tratamiento con Reblozyl, las mujeres con capacidad de gestación deben someterse a una prueba de embarazo.

Embarazo

El tratamiento con Reblozyl no se debe iniciar si la mujer está embarazada (ver sección 4.3). No hay datos relativos al uso de Reblozyl en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Reblozyl está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Si una paciente se queda embarazada, se debe interrumpir el tratamiento con Reblozyl.

Lactancia

Se desconoce si luspatercept o sus metabolitos se excreta en la leche materna. Se ha detectado luspatercept en la leche de ratas lactantes (ver sección 5.3). Puesto que se desconocen los efectos adversos de luspatercept en los recién nacidos/niños en período de lactancia, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Reblozyl y 3 meses después de la última administración o interrumpir el tratamiento con Reblozyl tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de luspatercept sobre la fertilidad en seres humanos. Los estudios realizados en animales indican que luspatercept puede tener efectos perjudiciales para la fertilidad femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Reblozyl sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. La capacidad de reacción cuando se llevan a cabo estas tareas puede verse afectada debido al riesgo de cansancio, vértigo, mareos o síncope (ver sección 4.8). Por tanto, se debe recomendar a los pacientes que procedan con precaución hasta que sepan cómo afecta el medicamento a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Síndromes mielodisplásicos

Las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Reblozyl (al menos el 15 % de los pacientes) fueron cansancio, diarrea, astenia, náuseas, mareos, dolor de espalda y cefalea. Las reacciones adversas al medicamento de Grado ≥ 3 notificadas con mayor frecuencia (al menos el 2 % de los pacientes) fueron síncope/presíncope, cansancio, hipertensión y astenia. Las reacciones adversas graves al medicamento notificadas con mayor frecuencia (al menos el 2 % de los pacientes) fueron infección del tracto urinario, dolor de espalda y síncope.

Los casos de astenia, cansancio, mareos y cefalea se produjeron con mayor frecuencia durante los 3 primeros meses de tratamiento.

El 2,0 % de los pacientes tratados con luspatercept interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción del tratamiento en el grupo con luspatercept fueron cansancio y cefalea.

β -talasemia dependiente de transfusiones

Las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Reblozyl (al menos el 15 % de los pacientes) fueron cefalea, dolor óseo y artralgia. La reacción adversa al medicamento de Grado ≥ 3 notificada con mayor frecuencia fue hiperuricemia. Las reacciones adversas más graves notificadas fueron acontecimientos tromboembólicos: trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular isquémico trombosis de la vena porta y embolia pulmonar (ver sección 4.4).

Los casos de dolor óseo, astenia, cansancio, mareos y cefalea se produjeron con mayor frecuencia durante los 3 primeros meses de tratamiento.

El 2,6 % de los pacientes tratados con luspatercept interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción del tratamiento en el grupo de luspatercept fueron artralgia, dolor de espalda, dolor óseo y cefalea.

β -talasemia no dependiente de transfusiones

Las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Reblozyl (al menos el 15 % de los pacientes) fueron dolor óseo, cefalea, artralgia, dolor de espalda, prehipertensión e hipertensión. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia de Grado ≥ 3 y más grave (al menos el 2 % de los pacientes) fue fractura traumática. La compresión de la médula espinal debida a las masas HEM se produjo en el 1 % de los pacientes.

Las reacciones adversas de dolor óseo, dolor de espalda, infección en el tracto respiratorio alto, artralgia, cefalea y prehipertensión se produjeron con mayor frecuencia durante los 3 primeros meses de tratamiento.

La mayoría de las reacciones adversas al medicamento no fueron graves y no requirieron la interrupción del tratamiento. La interrupción del tratamiento debido a una reacción adversa se produjo en el 3,1 % de los pacientes tratados con luspatercept. Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción del tratamiento fueron la compresión de la médula espinal, la hematopoyesis extramedular y la artralgia.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 6 se muestra la mayor frecuencia de cada reacción adversa observada y notificada por los pacientes en los estudios pivotales en SMD, β-talasemia y en el estudio de seguimiento a largo plazo. A continuación, se enumeran las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas y término preferente. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 6. Reacciones adversas al medicamento (RAM) en pacientes tratados con Reblozyl para SMD o β-talasemia en los tres estudios pivotales

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Frecuencia (todos los grados) en el SMD	Frecuencia (todos los grados) en la β-talasemia
Infecciones e infestaciones	bronquitis	Muy frecuente	Frecuente ^a
	infección del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente ^a
	infección de las vías respiratorias altas	Frecuente	Muy frecuente ^a
	gripe	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	hematopoyesis extramedular ^{VI}	Frecuencia no conocida ^{VII}	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad ^{I,VI}	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hiperuricemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	insomnio	Frecuente	Muy frecuente ^b
	ansiedad		Frecuente
	irritabilidad		Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	mareos	Muy frecuente	Muy frecuente
	cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
	migraña		Frecuente ^b
	compresión de la médula espinal ^{VI}		Frecuente
	síncope/presíncope	Frecuente	Frecuente ^a
Trastornos del oído y del laberinto	vértigo/vértigo postural	Frecuente	Frecuente ^a
Trastornos vasculares	prehipertensión		Muy frecuente ^b
	hipertensión ^{II,VI}	Frecuente	Muy frecuente
	acontecimientos tromboembólicos ^{IV,VI}	Frecuente	Frecuente

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Frecuencia (todos los grados) en el SMD	Frecuencia (todos los grados) en la β-talasemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos	Muy frecuente	
	epistaxis	Frecuente	Frecuente ^b
	disnea	Muy frecuente	Frecuente
	dolor abdominal	Frecuente	Muy frecuente ^b
	diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente ^a
	náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares	alanina aminotransferasa elevada		Frecuente ^V
	aspartato aminotransferasa elevada		Muy frecuente ^V
	bilirrubina en sangre elevada		Muy frecuente ^V
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor de espalda	Muy frecuente	Muy frecuente
	artralgia ^{VI}	Frecuente	Muy frecuente
	dolor óseo ^{VI}	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios	proteinuria		Frecuente ^b
	albuminuria		Frecuente ^b
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	enfermedad de tipo gripal	Frecuente	
	fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente ^a
	astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
	reacciones en el lugar de la inyección ^{III,VI}	Frecuente	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	fractura traumática ^{VI}		Frecuente ^b

Los tres estudios pivotales son ACE-536-MDS-001 (SMD), ACE-536-B-THAL-001 (β -talasemia dependiente de transfusiones) y ACE-536-B-THAL-002 (β -talasemia no dependiente de transfusiones).

^I La hipersensibilidad incluye edema palpebral, hipersensibilidad al medicamento, inflamación facial, edema periorbitario, edema facial, angioedema, edema labial y exantema medicamentoso.

^{II} Hipertensión incluye hipertensión idiopática, hipertensión y crisis hipertensiva.

^{III} La reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, prurito, inflamación y exantema en el lugar de la inyección.

^{IV} Los acontecimientos tromboembólicos incluyen trombosis venosa profunda, trombosis de la vena porta, accidente cerebrovascular isquémico y embolia pulmonar.

^V La frecuencia se basa en los valores de laboratorio de cualquier grado.

^{VI} Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

^{VII} Notificada únicamente tras la comercialización.

^a RAM observadas en el estudio ACE-536-B-THAL-001 de β -talasemia dependiente de transfusiones.

^b RAM observadas en el estudio ACE-536-B-THAL-002 de β -talasemia no dependiente de transfusiones.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Dolor óseo

Se notificaron casos de dolor óseo en el 36,5 % de los pacientes con β-talasemia no dependiente de transfusiones tratados con luspatercept (placebo 6,1 %), en el 19,7 % de los pacientes con β-talasemia dependiente de transfusiones tratados con luspatercept (placebo, 8,3 %) y en el 2,6 % de los pacientes con SMD tratados con luspatercept (placebo 3,9 %). En los pacientes con β-talasemia no dependiente de transfusiones tratados con luspatercept, la mayoría de los acontecimientos (32/35) fueron de Grado 1-2 y hubo 3 acontecimientos de Grado 3. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido al dolor óseo. En los pacientes con β-talasemia dependiente de transfusiones tratados con luspatercept, el dolor óseo fue más frecuente en los 3 primeros meses (16,6 %) que en los meses 4-6 (3,7 %). La mayoría de los acontecimientos (41/44 acontecimientos) fueron de Grado 1-2 y hubo 3 acontecimientos de Grado 3. Uno de los 44 acontecimientos fue grave y otro provocó la interrupción del tratamiento.

Artralgia

Se notificaron casos de artralgia en el 29,2 % de los pacientes con β-talasemia no dependiente de transfusiones tratados con luspatercept (placebo 14,3 %), en el 19,3 % de los pacientes con β-talasemia dependiente de transfusiones tratados con luspatercept (placebo 11,9 %) y en el 5,2 % de los pacientes con SMD tratados con luspatercept (placebo 11,8 %). En los pacientes con β-talasemia no dependiente de transfusiones tratados con luspatercept, la mayoría de los acontecimientos (26/28) fueron de Grado 1-2 y hubo 2 acontecimientos de Grado 3. En los pacientes con β-talasemia no dependiente y dependiente de transfusiones tratados con luspatercept, la artralgia provocó la interrupción del tratamiento en 2 pacientes (0,9 %) y en 1 paciente (1,0 %), respectivamente.

Hipertensión

Los pacientes tratados con luspatercept presentaron un incremento promedio de la tensión arterial sistólica y diastólica de 5 mm Hg, con respecto al valor inicial, que no se observó en los pacientes que recibieron placebo. Se notificaron casos de hipertensión en el 8,5 % de los pacientes con SMD tratados con luspatercept (placebo 9,2 %), en el 19,8 % de los pacientes con β-talasemia no dependiente de transfusiones tratados con luspatercept (placebo 2,0 %) y en el 8,1 % de los pacientes con β-talasemia dependiente de transfusiones tratados con luspatercept (placebo 2,8 %). Ver sección 4.4.

Se observó un aumento de la incidencia de la hipertensión con el tiempo en los primeros 8-12 meses en pacientes con β-talasemia no dependiente de transfusiones tratados con luspatercept. Ver sección 4.4.

Se notificaron acontecimientos de hipertensión de Grado 3 en los pacientes con SMD, 5 pacientes (3,3 %) tratados con luspatercept y 3 pacientes (3,9 %) del grupo de placebo. En los pacientes con β-talasemia no dependiente de transfusiones, la mayoría de los acontecimientos (16/19) fueron de Grado 1-2 y hubo 3 acontecimientos de Grado 3 (3,1 %) en los pacientes tratados con luspatercept (placebo 0,0 %). En los pacientes con β-talasemia dependiente de transfusiones se notificaron acontecimientos de Grado 3 en 4 pacientes (1,8 %) tratados con luspatercept (placebo 0,0 %). Ver sección 4.4.

Hipersensibilidad

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad (incluidos edema palpebral, hipersensibilidad al medicamento, inflamación facial, edema periorbitario, edema facial, angioedema, edema labial y exantema medicamentoso) en el 4,6 % de los pacientes con SMD (placebo 2,6 %) y en el 4,5 % de los pacientes con β-talasemia dependiente de transfusiones tratados con luspatercept (placebo 1,8 %). En los ensayos clínicos, todos los acontecimientos fueron de Grado 1-2. En los pacientes con β-talasemia dependiente de transfusiones tratados con luspatercept, la hipersensibilidad provocó la interrupción del tratamiento en 1 paciente (0,4 %). Se produjo edema facial en el 3,1 % (placebo 0,0 %) de los pacientes con β-talasemia no dependiente de transfusiones.

Reacciones en el lugar de la inyección

Se notificaron reacciones en el lugar de la inyección (incluidos eritema, prurito, inflamación y exantema) en el 5,2 % de los pacientes con β-talasemia no dependiente de transfusiones (placebo 0,0 %), en el 3,9 % de los pacientes con SMD (placebo 0,0 %) y en el 2,2 % de los pacientes con β-talasemia dependiente de transfusiones (placebo 1,8 %). En los ensayos clínicos, todos los acontecimientos fueron de Grado 1 y ninguno provocó la interrupción del tratamiento.

Acontecimientos tromboembólicos

Se produjeron acontecimientos tromboembólicos (incluidos trombosis venosa profunda, trombosis de la vena porta, accidente cerebrovascular isquémico y embolia pulmonar) en el 3,6 % de los pacientes con β-talasemia dependiente de transfusiones tratados con luspatercept (placebo 0,9 %). En la fase abierta del estudio pivotal en β-talasemia no dependiente de transfusiones, se produjo un acontecimiento tromboembólico (tromboflebitis superficial) en el 0,7 % de los pacientes. Todos los acontecimientos tuvieron lugar en pacientes que se habían sometido a una esplenectomía y que presentaban, al menos, un factor de riesgo. En los pacientes con SMD no se observaron diferencias en cuanto a los acontecimientos tromboembólicos entre los grupos de placebo y luspatercept. Ver sección 4.4.

Masas hematopoyéticas extramedulares

Se produjeron masas HEM en 10/315 (3,2 %) pacientes con β-talasemia dependiente de transfusiones que recibieron luspatercept (placebo 0,0 %). Cinco acontecimientos fueron de Grado 1-2, 4 acontecimientos fueron de Grado 3 y 1 acontecimiento fue de Grado 4. Tres pacientes interrumpieron el tratamiento debido a las masas HEM. Ver sección 4.4.

Se produjeron masas HEM en 6/96 (6,3 %) pacientes con β-talasemia no dependiente de transfusiones que recibieron luspatercept (placebo 2 %). La mayoría (5/6) fueron de Grado 2 y 1 fue de Grado 1. Un paciente interrumpió el tratamiento debido a las masas HEM. Durante la parte abierta del estudio, se observaron masas HEM en 2 pacientes adicionales, sumando un total de 8/134 (6,0 %) pacientes. La mayoría (7/8) fueron de Grado 1-2 y tratables siguiendo la práctica clínica habitual. En 6/8 pacientes, el tratamiento con luspatercept continuó después de la aparición del acontecimiento. Ver sección 4.4.

También se pueden producir masas HEM tras el tratamiento prolongado con luspatercept (es decir, tras 96 semanas).

Compresión de la médula espinal

Se produjo compresión de la médula espinal o síntomas debidos a masas HEM en 6/315 (1,9 %) pacientes con β-talasemia dependiente de transfusiones que recibieron luspatercept (placebo 0,0 %). Cuatro pacientes interrumpieron el tratamiento debido a síntomas de compresión de la médula espinal de Grado ≥ 3 .

Se produjo compresión de la médula espinal debido a masas HEM en 1/96 (1,0 %) paciente con β-talasemia no dependiente de transfusiones con antecedentes de masas HEM que recibió luspatercept (placebo 0,0 %). Este paciente interrumpió el tratamiento debido a compresión de la médula espinal de Grado 4. Ver sección 4.4.

Fractura traumática

Se produjo fractura traumática en 8 (8,3 %) pacientes con β-talasemia no dependiente de transfusiones que recibieron luspatercept (placebo 2,0 %) y en 1 (0,4 %) paciente con β-talasemia dependiente de transfusiones que recibió luspatercept (placebo 0,0 %). En los pacientes con β-talasemia no dependiente de transfusiones, se notificaron acontecimientos de Grado ≥ 3 en 4 pacientes (4,2 %) tratados con luspatercept y en 1 paciente (2,0 %) que recibió placebo.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos con pacientes con SMD, un análisis de 260 pacientes con SMD tratados con luspatercept y evaluables a efectos de presencia de anticuerpos antiluspatercept mostró que 23 (8,8 %) pacientes con SMD tenían anticuerpos antiluspatercept generados durante el tratamiento y, de ellos, 9 (3,5 %) presentaban anticuerpos neutralizantes contra luspatercept.

En los ensayos clínicos con pacientes con β-talasemia dependiente y no dependiente de transfusiones, un análisis de 380 pacientes con β-talasemia tratados con luspatercept y evaluables a efectos de presencia de anticuerpos antiluspatercept mostró que 7 (1,84 %) pacientes con β-talasemia tenían anticuerpos antiluspatercept generados durante el tratamiento y, de ellos, 5 (1,3 %) presentaban anticuerpos neutralizantes contra luspatercept.

La concentración sérica de luspatercept tendió a disminuir en presencia de anticuerpos neutralizantes. No se notificaron reacciones de hipersensibilidad sistémicas graves en los pacientes con anticuerpos antiluspatercept. No hubo asociación alguna entre las reacciones de hipersensibilidad o las reacciones en el lugar de la inyección y la presencia de anticuerpos antiluspatercept.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

La sobredosis de luspatercept puede causar un aumento de la Hb por encima del nivel deseado. En caso de sobredosis, se debe posponer el tratamiento con luspatercept hasta que la concentración de Hb sea ≤ 11 g/dl.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: preparados antianémicos, otros preparados antianémicos; código ATC: B03XA06.

Mecanismo de acción

Luspatercept, un agente de maduración eritroide, es una proteína de fusión recombinante que se une a ligandos seleccionados de la superfamilia del factor de crecimiento y transformación-β (TGF-β). Mediante la unión a ligandos endógenos específicos (p. ej., GDF-11 o activina B), luspatercept inhibe la señalización mediada por Smad2/3 y, de este modo, se produce la diferenciación de eritrocitos a través de la maduración de precursores eritroides tardíos (normoblastos) en la médula ósea. La señalización mediada por Smad2/3 es anormalmente alta en modelos de enfermedades caracterizadas por una eritropoyesis ineficaz, p. ej. SMD y β-talasemia, y en la médula ósea de pacientes con SMD.

Eficacia clínica y seguridad

Síndromes mielodisplásicos

La eficacia y la seguridad de luspatercept se han evaluado en un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, el estudio MEDALIST (ACE-536-MDS-001), en pacientes adultos con anemia que necesitaban transfusiones de eritrocitos (≥ 2 unidades/8 semanas) debido a SMD de riesgo muy bajo, bajo o intermedio, de acuerdo con el sistema internacional de puntuación del pronóstico revisado (*International Prognostic Scoring System-Revised, IPSS-R*) y con sideroblastos en anillo ($\geq 15\%$). Los pacientes tenían que haber recibido previamente tratamiento con un agente estimulante de la eritropoyesis (AEE) y presentar una respuesta insuficiente, no ser aptos para el tratamiento con AEE (considerando improbable que respondan al tratamiento con AEE con eritropoyetina [EPO] sérica >200 U/l) o ser intolerantes al tratamiento con AEE. Los pacientes con SMD y delección 5q (del5q) fueron excluidos del estudio.

Los pacientes de ambos grupos recibieron un tratamiento durante 24 semanas y, si se observaba beneficio clínico y ausencia de progresión de la enfermedad, continuaron con él. Se abrió el ciego del

estudio para los análisis una vez que todos los pacientes hubieron recibido al menos 48 semanas de tratamiento o hubieron interrumpido el tratamiento.

Un total de 229 pacientes fueron aleatorizados para recibir luspatercept 1,0 mg/kg (n = 153) o placebo (n = 76) por vía subcutánea cada 3 semanas. Un total de 128 (83,7 %) y 68 (89,5 %) pacientes del grupo de luspatercept y placebo, respectivamente, completaron 24 semanas de tratamiento. Un total de 78 (51 %) y 12 (15,8 %) pacientes del grupo de luspatercept y placebo, respectivamente, completaron 48 semanas de tratamiento. Se permitió ajustar la dosis hasta un máximo de 1,75 mg/kg. La dosis podía retrasarse o reducirse en función del nivel de Hb. Todos los pacientes fueron aptos para recibir el mejor tratamiento de soporte (BSC por sus siglas en inglés), que incluyeron transfusiones de eritrocitos, quelantes del hierro, tratamiento antibiótico, antivírico y antimicótico, y soporte nutricional, según necesidad. En la Tabla 7 se muestran las principales características de la enfermedad al inicio del estudio ACE-536-MDS-001 en los pacientes con SMD.

Tabla 7. Características basales de los pacientes con SMD y <5 % mieloblastos en el estudio ACE-536-MDS-001

	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Datos demográficos		
Edad^a (años)		
Mediana (mín., máx.)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
Categorías de edad, n (%)		
<64 años	29 (19,0)	16 (21,1)
65-74 años	72 (47,1)	29 (38,2)
≥75 años	52 (34,0)	31 (40,8)
Sexo, n (%)		
Hombre	94 (61,4)	50 (65,8)
Mujer	59 (38,6)	26 (34,2)
Raza, n (%)		
Negra	1 (0,7)	0 (0,0)
Blanca	107 (69,9)	51 (67,1)
No anotada o no comunicada	44 (28,8)	24 (31,6)
Otra	1 (0,7)	1 (1,3)
Datos de la enfermedad		
Categorías según EPO sérica (U/l)^b, n (%)		
<200	88 (57,5)	50 (65,8)
200 a 500	43 (28,1)	15 (19,7)
>500	21 (13,7)	11 (14,5)
Dato ausente	1 (0,7)	0
Ferritina sérica (μg/l)		
Mediana (mín., máx.)	1089,2 (64; 5968)	1122,1 (165; 5849)
Categoría de riesgo según el IPSS-R, n (%)		
Muy bajo	18 (11,8)	6 (7,9)
Bajo	109 (71,2)	57 (75,0)
Intermedio	25 (16,3)	13 (17,1)
Otro	1 (0,7)	0
Número de transfusiones de eritrocitos/8 semanas al inicio^c, n (%)		
≥6 unidades	66 (43,1)	33 (43,4)
≥6 y <8 unidades	35 (22,9)	15 (20,2)
≥8 y <12 unidades	24 (15,7)	17 (22,4)
≥12 unidades	7 (4,6)	1 (1,3)
<6 unidades	87 (56,9)	43 (56,6)
≥4 y <6 unidades	41 (26,8)	23 (30,3)
<4 unidades	46 (30,1)	20 (26,3)

	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Hb^d (g/dl) Mediana (mín., máx.)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
SF3B1, n (%)		
Mutado	149 (92,2)	65 (85,5)
No mutado	12 (7,8)	10 (13,2)
Dato ausente	0	1 (1,3)

EPO = eritropoyetina; Hb = hemoglobina; IPSS-R = Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica Revisado (*International Prognostic Scoring System-Revised*).

^a La edad se calculó en función de la fecha de la firma del consentimiento informado.

^b El valor basal de EPO se definió como el mayor valor de EPO en los 35 días anteriores a la primera administración del fármaco del estudio.

^c Recogido durante las 16 semanas anteriores a la aleatorización.

^d La Hb inicial se definió como el último valor medido en o antes de la fecha de la primera dosis del producto en investigación (PEI). Tras aplicar la regla de 14/3 días, la Hb inicial se definió como el valor más bajo de Hb en los 35 días, en o antes del día de la primera dosis del PEI.

Los resultados de la eficacia se resumen a continuación.

Tabla 8. Resultados de la eficacia en pacientes con SMD del estudio ACE-536-MDS-001

Variable	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Variable primaria		
• IT-ERI ≥8 semanas (semanas 1-24)		
Número de pacientes que responden al tratamiento (tasa de respuesta, %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Diferencia de riesgos común sobre la tasa de respuesta (IC del 95 %)	24,56 (14,48; 34,64)	
Razón de posibilidades (<i>odds ratio</i>) (IC del 95 %) ^a	5,065 (2,278; 11,259)	
Valor de p ^a	< 0,0001	
Variables secundarias		
• IT-ERI ≥12 semanas (semanas 1-24)		
Número de pacientes que responden al tratamiento (tasa de respuesta, %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Diferencia de riesgos común sobre la tasa de respuesta (IC del 95 %)	20,00 (10,92; 29,08)	
Razón de posibilidades (<i>odds ratio</i>) (IC del 95 %) ^a	5,071 (2,002; 12,844)	
Valor de p ^a	0,0002	
• IT-ERI ≥12 semanas (semanas 1-48)		
Número de pacientes que responden al tratamiento (tasa de respuesta, %) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
• Diferencia de riesgos común sobre la tasa de respuesta (IC del 95 %)	21,37 (11,23; 31,51)	
Razón de posibilidades (<i>odds ratio</i>) (IC del 95 %) ^a	4,045 (1,827; 8,956)	
Valor de p ^a	0,0003	

Variable	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Frecuencia de las transfusiones^c		
• Semanas 1-24		
Intervalo de la tasa de transfusiones (IC del 95 %)	6,26 (5,56; 7,05)	9,20 (7,98; 10,60)
• Riesgo relativo frente al placebo	0,68 (0,58; 0,80)	
• Semanas 25-48		
• Intervalo de la tasa de transfusiones (IC del 95 %)	6,27 (5,47; 7,19)	8,72 (7,40; 10,28)
• Riesgo relativo frente al placebo	0,72 (0,60; 0,86)	
• Unidades de transfusión de ERI^c		
• Semanas 1-24		
Carga transfusional basal <6 unidades/8 semanas		
Media de LS (EE)	7,2 (0,58)	12,8 (0,82)
IC del 95 % de la media de LS	6,0; 8,3	11,1; 14,4
Diferencia de la media de LS (EE) (luspatercept frente a placebo)		-5,6 (1,01)
• IC del 95 % de la media de LS de la diferencia		-7,6; -3,6
Carga transfusional basal ≥6 unidades/8 semanas		
Media de LS (EE)	18,9 (0,93)	23,7 (1,32)
IC del 95 % de la media de LS	17,1; 20,8	21,1; 26,4
Diferencia de la media de LS (EE) (luspatercept frente a placebo)		4,8 (1,62)
IC del 95 % de la media de LS de la diferencia		-8,0; -1,6
• Semanas 25-48		
Carga transfusional basal <6 unidades/8 semanas		
Media de LS (EE)	7,5 (0,57)	11,8 (0,82)
IC del 95 % de la media de LS	6,3; 8,6	10,1; 13,4
• Diferencia de la media de LS (EE) (luspatercept frente a placebo)		-4,3 (1,00)
• IC del 95 % de la media de LS de la diferencia		-6,3; -2,3
Carga transfusional basal ≥6 unidades/8 semanas		
Media de LS (EE)	19,6 (1,13)	22,9 (1,60)
IC del 95 % de la media de LS	17,4; 21,9	19,7; 26,0
Diferencia de la media de LS (EE) (luspatercept frente a placebo)		3,3 (1,96)
IC del 95 % de la media de LS de la diferencia		-7,1; 0,6

IT-ERI = independencia de transfusiones de eritrocitos; IC = intervalo de confianza; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.

^aCMH estratificada por la carga transfusional basal media (≥ 6 unidades frente a <6 unidades por 8 semanas) y la puntuación basal en la IPSS-R (muy baja o baja frente a intermedia).

^bDespués de la visita de evaluación de la enfermedad de la semana 25, los pacientes que habían dejado de obtener beneficio interrumpieron el tratamiento; pocos pacientes tratados con placebo aportaron datos para la evaluación en el punto temporal posterior en comparación con los tratados con luspatercept (n = 12 frente a n = 78 respectivamente).

^cÁnálisis *post hoc* utilizando la imputación basal.

Se observó un efecto del tratamiento que favorecía a luspatercept con respecto al placebo en la mayoría de los subgrupos analizados según la independencia transfusional ≥ 12 semanas (entre la semana 1 y la semana 24), incluidos los pacientes con un nivel elevado de EPO endógena en el momento basal (200-500 (U/l) (23,3 % frente a 0 %, análisis exploratorio).

Solo se dispone de datos limitados del grupo con carga transfusional ≥ 8 unidades/8 semanas. No se ha determinado la seguridad y la eficacia en los pacientes con una carga transfusional >12 unidades/8 semanas.

Hallazgos exploratorios

Tabla 9. Resultados exploratorios de la eficacia en pacientes con SMD del estudio ACE-536-MDS-001

Variable	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
MH-Em^a		
• Semanas 1-24		
Número de pacientes que responden al tratamiento (tasa de respuesta, %)	81 (52,9)	9 (11,8)
(IC del 95 %)	(44,72; 61,05)	(5,56; 21,29)
Reducción de las transfusiones de ERI de 4 unidades/8 semanas, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Incremento medio de Hb ≥1,5 g/dl durante 8 semanas, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• Semanas 1-48		
Número de pacientes que responden al tratamiento (tasa de respuesta, %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(IC del 95 %)	(50,59; 66,71)	(9,43; 27,47)
Reducción de las transfusiones de ERI de 4 unidades/8 semanas, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Incremento medio de Hb ≥1,5 g/dl durante 8 semanas, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
Cambio medio respecto al momento basal en la ferritina sérica media con imputación por valor basal (población ITT)		
Cambio medio desde el momento basal en la ferritina sérica promediada de la semana 9 a la 24 ($\mu\text{g/l}$) ^b		
Media de LS (EE)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
IC del 95 % de la media de LS	-82,9; 102,7	71,2; 308,8
Comparación de tratamientos (luspatercept frente a placebo)		
Diferencia de la media de LS (EE)	-180,1 (65,81)	
IC del 95 % de la diferencia de la media de LS	-309,8; -50,4	

Hb = hemoglobina

^a MH-Em = mejoría hematológica-eritroide, modificada. La proporción de pacientes que lograron una MH-E de acuerdo con los criterios del Grupo de trabajo internacional (*International Working Group*, IWG) de 2006 y la mantuvieron a lo largo de 56 días consecutivos durante el período de tratamiento indicado. En los pacientes con un número de transfusiones de eritrocitos al inicio ≥4 unidades/8 semanas, la MH-Em se definió como una reducción de las transfusiones de eritrocitos de al menos 4 unidades/8 semanas. En los pacientes con un número de transfusiones de eritrocitos al inicio <4 unidades/8 semanas, la MH-Em se definió como un incremento medio de la concentración de hemoglobina ≥1,5 g/dl durante 8 semanas, en ausencia de transfusiones de eritrocitos.

^b Si un paciente no tenía un valor de ferritina sérica dentro del intervalo posbasal designado, la ferritina sérica se imputa a partir del valor basal.

^c Se utilizó un análisis de la covarianza para comparar la diferencia de los tratamientos entre los grupos (incluido el valor nominal de p), con el cambio en la ferritina sérica como variable dependiente, el grupo de tratamiento (2 niveles) como factor y el valor basal de la ferritina basal como covariables, estratificado por los requisitos basales medios de transfusiones de eritrocitos (≥6 unidades frente a <6 unidades de eritrocitos por 8 semanas) y la IPSS-R basal (muy baja o baja frente a intermedia).

La mediana de duración del período de independencia de transfusiones de eritrocitos (IT-ERI) más largo observado en los pacientes del grupo de tratamiento de luspatercept que respondieron al tratamiento fue de 30,6 semanas.

Un total de 62,1 % (36/58) de los pacientes del grupo con luspatercept que respondían al tratamiento y lograron una IT-ERI ≥8 semanas desde la semana 1-24 tenían 2 o más episodios de IT-ERI en el momento del análisis.

β-talasemia dependiente de transfusiones

La eficacia y la seguridad de luspatercept se han evaluado en un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, el estudio BELIEVE (ACE-536-

B-THAL-001), en pacientes adultos con anemia debida a β -talasemia dependiente de transfusiones que necesitaban transfusiones de eritrocitos (6-20 unidades/24 semanas) y sin un período libre de transfusiones >35 días durante dicho tiempo de 24 semanas.

Los pacientes de los grupos de placebo y luspatercept recibieron tratamiento durante, al menos, 48 semanas y hasta 96 semanas. Tras el desenmascaramiento, los pacientes del grupo de placebo tuvieron la oportunidad de pasar al grupo de luspatercept.

Un total de 336 pacientes adultos fueron aleatorizados para recibir 1,0 mg/kg de luspatercept (n = 224) o placebo (n = 112) por vía subcutánea cada 3 semanas. Se permitió ajustar la dosis hasta un máximo de 1,25 mg/kg. La dosis podía retrasarse o reducirse en función del nivel de Hb. Todos los pacientes fueron aptos para recibir BSC, que incluyeron transfusiones de eritrocitos, quelantes del hierro, tratamiento antibiótico, antivírico y antimicótico y soporte nutricional, según necesidad. Se excluyó del estudio a pacientes con Hb S/ β -talasemia, α -talasemia o patologías de órganos vitales (hepatopatías, cardiopatías, enfermedades pulmonares o insuficiencia renal). Los pacientes con trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular o tratamiento reciente con AEE, inmunosupresores o hidroxicarbamida también fueron excluidos. Las principales características de la enfermedad al inicio del estudio ACE-536-B-THAL-001 en los pacientes con β -talasemia se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Características basales de los pacientes con β -talasemia dependiente de transfusiones del estudio ACE-536-B-THAL-001

	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Datos demográficos		
Edad (años)		
Mediana (mín., máx.)	30,0 (18; 66)	30,0 (18; 59)
Categorías de edad, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
>32 a ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
>50	17 (7,6)	5 (4,5)
Sexo, n (%)		
Hombre	92 (41,1)	49 (43,8)
Mujer	132 (58,9)	63 (56,3)
Raza, n (%)		
Asiática	81 (36,2)	36 (32,1)
Negra	1 (0,4)	0
Blanca	122 (54,5)	60 (53,6)
No anotada o no comunicada	5 (2,2)	5 (4,5)
Otra	15 (6,7)	11 (9,8)
Características de la enfermedad		
Umbral de Hb pretransfusional^a, preinclusión de 12 semanas (g/dl)		
Mediana (mín., máx.)	9,30 (4,6; 11,4)	9,16 (6,2; 11,5)
Cantidad de transfusiones al inicio en 12 semanas		
Mediana (mín., máx.) (unidades/12 semanas) (semana -12 a día 1)	6,12 (3,0; 14,0)	6,27 (3,0; 12,0)
Agrupación por mutación gen β-talasemia, n (%)		
β^0/β^0	68 (30,4)	35 (31,3)
No β^0/β^0	155 (69,2)	77 (68,8)
Dato ausente ^b	1 (0,4)	0

^aEl umbral pretransfusional a las 12 semanas se definió como la media de todos los valores de la Hb pretransfusionales documentados de un paciente durante las 12 semanas anteriores al día 1 del ciclo 1.

^bLa categoría de “dato ausente” engloba a los pacientes de la población sin resultado alguno para el parámetro citado.

El estudio se desenmascaró para la realización de los análisis cuando todos los pacientes habían recibido tratamiento durante, al menos, 48 semanas o lo habían interrumpido.

Los resultados de la eficacia se resumen a continuación.

Tabla 11. Resultados de eficacia en pacientes con β-talasemia dependiente de transfusiones del estudio ACE-536-B-THAL-001

Variable	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Variable primaria		
Reducción ≥33 % con respecto al valor inicial en el número de transfusiones de eritrocitos, con una reducción de, al menos, 2 unidades durante 12 semanas consecutivas en comparación con el intervalo de 12 semanas previo al tratamiento		
Semanas 13-24	48 (21,4)	5 (4,5)
Diferencia entre proporciones (IC del 95 %) ^a	17,0 (10,4; 23,6)	
Valor de p ^b	<0,0001	
Variables secundarias		
Semanas 37-48	44 (19,6)	4 (3,6)
Diferencia entre proporciones (IC del 95 %) ^a	16,1 (9,8; 22,3)	
Valor de p ^b	<0,0001	
Reducción ≥50 % con respecto al valor basal en el número de transfusiones de eritrocitos, con una reducción de, al menos, 2 unidades durante 12 semanas consecutivas en comparación con el intervalo de 12 semanas previo al tratamiento		
Semanas 13-24	17 (7,6)	2 (1,8)
Diferencia entre proporciones (IC del 95 %) ^a	5,8 (1,6; 10,1)	
Valor de p ^b	0,0303	
Semanas 37-48	23 (10,3)	1 (0,9)
Diferencia entre proporciones (IC del 95 %) ^a	9,4 (5,0; 13,7)	
Valor de p ^b	0,0017	

IC = intervalo de confianza.

^a Diferencia entre proporciones (luspatercept + BSC frente a placebo + BSC e IC del 95 % estimados a partir de la prueba exacta incondicional.

^b Valor de p de la prueba de Cochran Mantel-Haenszel estratificada por región geográfica.

Hallazgos exploratorios

Tabla 12. Resultados exploratorios de la eficacia en pacientes con β-talasemia dependiente de transfusiones en el ensayo ACE-536-B-THAL-001

Variable	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Reducción ≥33 % con respecto al valor basal en el número de transfusiones de ERI, con una reducción de, al menos, 2 unidades durante 12 semanas consecutivas en comparación con el intervalo de 12 semanas previo al tratamiento		
12 semanas consecutivas cualesquiera*		
12 semanas consecutivas cualesquiera*	158 (70,5)	33 (29,5)
Diferencia entre proporciones (IC del 95 %) ^a	41,1 (30,7; 51,4)	
24 semanas consecutivas cualesquiera*	92 (41,1)	3 (2,7)
Diferencia entre proporciones (IC del 95 %) ^a	38,4 (31,3; 45,5)	
Reducción ≥50 % con respecto al valor basal en el número de transfusiones de ERI, con una reducción de, al menos, 2 unidades durante 12 semanas consecutivas en comparación con el intervalo de 12 semanas previo al tratamiento		
12 semanas consecutivas cualesquiera*	90 (40,2)	7 (6,3)
Diferencia entre proporciones (IC del 95 %) ^a	33,9 (26,1; 41,8)	
24 semanas consecutivas cualesquiera*	37 (16,5)	1 (0,9)
Diferencia entre proporciones (IC del 95 %) ^a	15,6 (10,5; 20,8)	

Variable	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Cambio medio de los cuadrados mínimos (<i>least square</i>, LS) desde el inicio en la carga transfusional (unidades de ERI/48 semanas)		
Semanas 1-48		
Media de LS	-4,67	+1,16
Media de LS de la diferencia (luspatercept-placebo) (IC del 95 %) ^b	-5,83 (-7,01; -4,6)	
Semanas 49-96		
Media de LS	-5,66	+2,19
Media de LS de la diferencia (luspatercept-placebo) (IC del 95 %) ^b	-7,84 (-14,44; -1,25)	

ANCOVA = análisis de covarianza; IC = intervalo de confianza.

^aDiferencia entre proporciones (luspatercept + BSC frente a placebo + BSC) e IC del 95 % estimados a partir de la prueba exacta incondicional.

^bLas estimaciones se basan en el modelo ANCOVA con las regiones geográficas y la carga transfusional inicial como covariables.

Se observó una disminución de la concentración sérica media de ferritina con respecto al inicio en el grupo de luspatercept, en contraposición a un aumento en el grupo de placebo, en la semana 48 (-233,51 µg/l frente a +114,28 µg/l), lo que dio como resultado una media de mínimos cuadrados de la diferencia entre tratamientos de -347,8 µg/l (IC del 95 %: -516,95, -178,65).

Un total de 80,4 % de los sujetos que respondieron al luspatercept y lograron una disminución de al menos el 33 % en la carga transfusional durante cualquier intervalo de 12 semanas consecutivas lograron 2 episodios o más de respuesta en el momento del análisis.

β-talasemia no dependiente de transfusiones

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de luspatercept en el estudio BEYOND (ACE-536-B-THAL-002) de fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes adultos con anemia asociada a β-talasemia no dependiente de transfusiones (concentración de Hb ≤10 g/dl).

Un total de 145 pacientes adultos que habían recibido transfusiones de eritrocitos (de 0 a 5 unidades de eritrocitos en el periodo de 24 semanas antes de la aleatorización) con un nivel de Hb basal ≤10,0 g/dl (definido como la media de al menos 2 determinaciones de la Hb realizadas con ≥1 semana de diferencia en las 4 semanas previas a la aleatorización) fueron aleatorizados para recibir luspatercept (n = 96) o placebo (n = 49) por vía subcutánea cada 3 semanas. Los pacientes fueron estratificados en el momento de la aleatorización en función del nivel de Hb al inicio y de la puntuación semanal en el dominio de cansancio/debilidad (T/W) de los resultados comunicados por los pacientes con β-talasemia no dependiente de transfusiones (NTDT-PRO). Se permitió ajustar la dosis hasta 1,25 mg/kg. Se podía retrasar o reducir la dosis en función del nivel de Hb. En general, al 53 % de los pacientes del grupo de luspatercept (n = 51) y al 92 % de los pacientes del grupo de placebo (n = 45) se les aumentó la dosis a 1,25 mg/kg dentro del periodo de tratamiento de 48 semanas. Entre los pacientes que recibieron luspatercept, el 96 % recibió el tratamiento durante 6 meses o más y el 86 % durante 12 meses o más. Un total de 89 (92,7 %) pacientes que recibieron luspatercept y 35 (71,4 %) pacientes que recibieron placebo completaron las 48 semanas de tratamiento.

Todos los pacientes fueron aptos para recibir el mejor tratamiento de soporte (BSC), que incluía transfusiones de eritrocitos, quelantes del hierro, tratamiento antibiótico, antivírico y antimicótico, y soporte nutricional, según las necesidades. Se permitió el tratamiento simultáneo de la anemia con transfusiones de sangre, a discreción del médico, en caso de niveles bajos de hemoglobina, síntomas asociados a la anemia (p. ej., compromiso hemodinámico o pulmonar que requiriera tratamiento) o comorbilidades. Se excluyó del estudio a pacientes con Hb S/β-talasemia, α-talasemia o patologías de órganos vitales (hepatopatías, cardiopatías, enfermedad pulmonar, insuficiencia renal), hepatitis C o B activa o VIH. Los pacientes con trombosis venosa profunda o accidente cerebrovascular reciente o en tratamiento reciente con AEE, inmunosupresores o hidroxicarbamida, o en tratamiento crónico con un anticoagulante o con hipertensión no controlada también fueron excluidos. Solo se incluyó en el

estudio un número limitado de pacientes con comorbilidades asociadas a la anemia subyacente, tales como hipertensión pulmonar, enfermedad hepática y renal y diabetes.

En la Tabla 13 se muestran las características basales principales de la enfermedad en la población con β-talasemia no dependiente de transfusiones con intención de tratar (ITT) en el estudio ACE-536-B-THAL-002.

Tabla 13. Características basales en los pacientes con β-talasemia no dependiente de transfusiones en el estudio ACE-536-B-THAL-002

	Población ITT	
	Luspatercept (N = 96)	Placebo (N = 49)
Datos demográficos		
Edad (años)		
Mediana (mín., máx.)	39,5 (18; 71)	41 (19; 66)
Sexo; n (%)		
Hombre	40 (41,7)	23 (46,9)
Mujer	56 (58,3)	26 (53,1)
Raza; n (%)		
Asiática	31 (32,3)	13 (26,5)
Blanca	59 (61,5)	28 (57,1)
Otra	6 (6,3)	8 (16,3)
Características de la enfermedad		
Diagnóstico de β-talasemia; n (%)		
β-talasemia	63 (65,6)	34 (69,4)
HbE/β-talasemia	28 (29,2)	11 (22,4)
β-talasemia combinada con α-talasemia	5 (5,2)	4 (8,2)
Nivel de Hb al inicio^a (g/dl)		
Mediana (mín., máx.)	8,2 (5,3; 10,1)	8,1 (5,7; 10,1)
Categoría de pacientes con nivel de Hb al inicio^a (g/dl); n (%)		
<8,5	55 (57,3)	29 (59,2)
Puntuación al inicio en el dominio T/W de NTDT-PRO^b; n (%)		
Mediana (mín., máx.)	4,3 (0; 9,5)	4,1 (0,4; 9,5)
Categoría de puntuación al inicio en el dominio T/W de NTDT-PRO^b; n (%)		
≥ 3	66 (68,8)	35 (71,4)
Carga transfusional al inicio (unidades/24 semanas)		
Mediana (mín., máx.)	0 (0; 4)	0 (0; 4)
Esplenectomía; n (%)		
Sí	34 (35,4)	26 (53,1)
CHH por RM (mg/g dw)^c; n		
Mediana (mín., máx.)	95 3,9 (0,8; 39,9)	47 4,1 (0,7; 28,7)

	Población ITT	
	Luspatercept (N = 96)	Placebo (N = 49)
Volumen del bazo por RM (cm³); n		
Mediana (mín., máx.)	60 879,9 (276,1; 2419,0)	22 1077,0 (276,5; 2243,0)
Uso de quelantes de hierro al inicio, n (%)	28 (29,2)	16 (32,7)
Ferritina sérica al inicio (µg/l)^d		
Mediana (mín., máx.)	456,5 (30,0; 3528,0)	360,0 (40,0; 2265,0)

Hb = hemoglobina; HbE = hemoglobina E; CHH = concentración de hierro en el hígado; máx. = máximo; mín. = mínimo; RM = resonancia magnética; NTDT-PRO T/W = puntuación en el dominio de cansancio y debilidad de los resultados comunicados por los pacientes con β-talasemia no dependiente de transfusiones.

^a Media de al menos 2 valores de Hb por el laboratorio central durante el periodo de selección de 28 días.

^b Al inicio se define como el promedio de la puntuación en el dominio T/W de NTDT-PRO no ausente durante 7 días antes de la dosis 1 del día 1.

^c El valor de uso de quelantes de hierro era el valor recogido del cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe) o el valor derivado del parámetro de T2*, R2* o R2 en función de la técnica y el software utilizados para la obtención de la CHH.

^d Se calculó la ferritina sérica media al inicio durante las 24 semanas en o antes de la dosis 1 del día 1. Se calcularon los quelantes de hierro al inicio durante las 24 semanas en o antes de la dosis 1 del día 1.

Los resultados de eficacia se resumen a continuación.

Tabla 14. Resultados de eficacia en pacientes con β-talasemia no dependiente de transfusiones en el estudio ACE-536-B-THAL-002

	Población ITT	
Variable	Luspatercept (N = 96)	Placebo (N = 49)
Variable primaria		
Aumento desde el inicio ≥1,0 g/dl en la Hb media durante un intervalo continuo de 12 semanas (sin transfusiones)		
• Semanas 13-24		
Tasa de respuesta ^a , n ([%] [IC del 95 %]) ^b	74 ([77,1] [67,4; 85,0])	0,0 (0,0 [0,0; 7,3])
Valor de p ^c		<0,0001

IC = intervalo de confianza; Hb = hemoglobina.

^a Definida como el número de pacientes con un aumento de Hb ≥1,0 g/dl sin transfusiones de eritrocitos en comparación con el valor inicial (es decir, la media de ≥2 mediciones de Hb con un intervalo de ≥1 semana en un periodo de 4 semanas antes de la dosis 1 del día 1).

^b El IC del 95 % para la tasa de respuesta (%) se estimó a partir de la prueba exacta de Clopper-Pearson.

^c La razón de posibilidades (luspatercept frente a placebo) con un IC del 95 % y un valor de p se estimó a partir de la prueba de CMH estratificada por la categoría de Hb al inicio (<8,5 frente a ≥8,5 g/dl) y la categoría en la puntuación del dominio NTDT-PRO T/W al inicio (≥3 frente a <3) definidas en la aleatorización como covariables.

Nota: los pacientes con datos ausentes de Hb en las semanas 13-24 se clasificaron como no respondedores en el análisis.

Un total del 77,1 % de los pacientes tratados con luspatercept lograron un aumento con respecto al valor inicial de ≥1,0 g/dl en la Hb media durante el intervalo continuo de 12 semanas (sin transfusiones) (semanas 13-24). Este efecto se mantuvo en el 57,3 % de los pacientes que alcanzaron la semana 144 de tratamiento.

Población pediátrica

Síndromes mielodisplásicos

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Reblozyl en todos los grupos de la población pediátrica en los

síndromes mielodisplásicos (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

β-talasemia

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos con Reblozyl realizados en uno o más grupos de la población pediátrica de más de 6 años de edad con β-talasemia (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En voluntarios sanos y pacientes, luspatercept se absorbe lentamente tras la administración subcutánea y la $C_{\text{máx}}$ en suero se suele observar aproximadamente 7 días después de la administración para todas las dosis. El análisis farmacocinético (FC) poblacional indica que la absorción de luspatercept hacia la circulación es lineal en el intervalo de dosis estudiado y la absorción no se ve afectada de manera significativa por el lugar de la inyección subcutánea (brazo, muslo o abdomen). La variabilidad interindividual en el AUC fue de aproximadamente un 38 % en los pacientes con SMD y de un 36 % en los pacientes con β-talasemia.

Distribución

A las dosis recomendadas, la media del volumen de distribución aparente fue de 9,68 l en los pacientes con SMD y de 7,26 l en los pacientes con β-talasemia. Este volumen de distribución tan pequeño indica que luspatercept se encuentra principalmente confinado al líquido extracelular debido a su gran masa molecular.

Biotransformación

Se espera que luspatercept sea catabolizado hasta aminoácidos a través del proceso general de degradación de proteínas.

Eliminación

Debido a su elevada masa molecular (superior al tamaño máximo de filtración glomerular), no se espera que luspatercept se elimine a través de la orina. A las dosis recomendadas, la media del aclaramiento total aparente fue de 0,516 l/día en los pacientes con SMD y de 0,441 l/día, en los pacientes con β-talasemia. La semivida media en suero fue de unos 13 días en los pacientes con SMD y de 11 días aproximadamente en los pacientes con β-talasemia.

Linealidad/No linealidad

El aumento de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de luspatercept en suero es aproximadamente proporcional a los incrementos de la dosis de 0,125 hasta 1,75 mg/kg. El aclaramiento de luspatercept fue independiente de la dosis y de la hora de administración.

Cuando se administra cada tres semanas, la concentración sérica de luspatercept alcanza la situación de equilibrio después de 3 dosis, con un cociente de acumulación de aproximadamente 1,5.

Respuesta de la Hb

En los pacientes que recibieron transfusiones <4 unidades de eritrocitos en las 8 semanas anteriores al estudio, la Hb aumentó en los 7 días posteriores al inicio del tratamiento y se detectó una relación entre dicho aumento y el momento en que se alcanzó la $C_{\text{máx}}$ de luspatercept. El mayor incremento medio de la Hb se observó después de la primera dosis y, tras las dosis posteriores, se observaron aumentos adicionales más pequeños. La concentración de Hb volvió al valor inicial aproximadamente entre 6 y 8 semanas después de la última administración (0,6 a 1,75 mg/kg). El aumento de la exposición sérica (AUC) a luspatercept se asoció a un mayor incremento de la concentración de Hb en los pacientes con SMD o con β-talasemia.

En pacientes con β-talasemia no dependiente de transfusiones que tenían una carga transfusional al inicio de 0 a 5 unidades en un periodo de 24 semanas, el aumento de la exposición sérica de

luspatercept (AUC promediada en el tiempo) se asoció a una mayor probabilidad de lograr un aumento de Hb (≥ 1 g/dl o $\geq 1,5$ g/dl) y a una mayor duración de dichos aumentos de Hb. La concentración sérica de luspatercept que alcanza el 50 % del efecto estimulante máximo sobre la producción de Hb se estimó en 7,6 µg/ml.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En el análisis FC poblacional de luspatercept se incluyó a pacientes de 18 a 95 años, con una mediana de edad de 72 años en el caso de los pacientes con SMD y de 33 años en el de los pacientes con β -talasemia. No se detectaron diferencias clínicamente significativas en el AUC ni en el aclaramiento en los distintos grupos de edad en los pacientes con SMD (<65, 65-74 y ≥ 75 años) ni en los pacientes con β -talasemia (18 a 71 años).

Insuficiencia hepática

En el análisis FC poblacional de luspatercept se incluyó a pacientes con función hepática normal (BIL, ALT y AST \leq LSN; N = 207), insuficiencia hepática leve (BIL > 1-1,5 \times LSN y ALT o AST > LSN; N = 160), insuficiencia hepática moderada (BIL > 1,5-3 \times LSN, cualquier valor de ALT o AST; N = 138) o insuficiencia hepática grave (BIL > 3 \times LSN, cualquier valor de ALT o AST; N = 40), según las definiciones de los criterios de disfunción hepática del Instituto Nacional del Cáncer estadounidense. Las categorías de disfunción hepática, las elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT o AST, hasta 3 \times LSN) y el aumento de la BIL total (4-246 µmol/l) no tuvieron efecto sobre el aclaramiento de luspatercept. No se detectaron diferencias clínicamente significativas en el AUC y la media de la C_{máx} en la situación de equilibrio en los distintos grupos de actividad hepática. No hay datos de FC suficientes de en pacientes con valores de enzimas hepáticas (ALT o AST) $\geq 3 \times$ LSN. No hay datos de FC disponibles en pacientes con cirrosis hepática (clases A, B y C de Child-Pugh), ya que no se ha realizado ningún estudio específico.

Insuficiencia renal

En el análisis FC poblacional de luspatercept se incluyó a pacientes con función renal normal (VFG_e ≥ 90 ml/min/1,73 m²; N = 315), insuficiencia renal leve (VFG_e de 60 a 89 ml/min/1,73 m²; N = 171) o insuficiencia renal moderada (VFG_e de 30 a 59 ml/min/1,73 m²; N = 59). La exposición sérica de luspatercept (AUC) fue entre un 27 % y un 41 % mayor en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada que en los pacientes con función renal normal. No hay datos de FC disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave (VFG_e < 30 ml/min/1,73 m²) o nefropatía terminal.

Otros factores intrínsecos

Las siguientes características poblacionales no tienen ningún efecto clínicamente significativo sobre el AUC ni el aclaramiento de luspatercept: sexo y raza (asiática frente a blanca).

Las siguientes características basales de la enfermedad no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre el aclaramiento de luspatercept: concentración sérica de eritropoyetina, número de transfusiones de eritrocitos, SMD con sideroblastos en anillo, genotipo de la β -talasemia (β^0/β^0 frente a no β^0/β^0) y esplenectomía.

El volumen de distribución y el aclaramiento de luspatercept aumentaron con el aumento del peso corporal, lo cual respalda la pauta posológica basada en este.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas y dosis únicas.

Tras la administración repetida de luspatercept en ratas, las reacciones adversas observadas fueron: glomerulonefritis membranoproliferativa; congestión, necrosis o mineralización de las glándulas suprarrenales; vacuolización y necrosis hepatocelular; mineralización del estómago glandular y disminución de peso del corazón y de los pulmones sin hallazgos histológicos asociados. Se observó inflamación de las extremidades posteriores/pies en varios estudios en ratas y conejos (incluidos los estudios de toxicidad reproductiva y juvenil). En una rata joven, hubo una relación histopatológica

entre esta observación y la osificación, la fibrosis y la inflamación. También se observó glomerulonefritis membranoproliferativa en monos. Otros tipos de toxicidad en monos fueron degeneración vascular e infiltrados inflamatorios en el plexo coroideo.

En el estudio de toxicidad de 6 meses de duración, el estudio con monos más largo, la concentración máxima sin efectos adversos observados (NOAEL, por sus siglas en inglés) fue de 0,3 mg/kg (0,3 veces la exposición clínica con la dosis de 1,75 mg/kg cada 3 semanas). No se identificó la NOAEL en ratas y la concentración mínima con efectos adversos observados (LOAEL, por sus siglas en inglés) en el estudio de 3 meses en ratas fue de 1 mg/kg (0,9 veces la exposición clínica con la dosis de 1,75 mg/kg cada 3 semanas).

Carcinogénesis y mutagénesis

No se han realizado estudios de carcinogénesis ni de mutagénesis con luspatercept. En el estudio definitivo de toxicidad en ratas jóvenes se observaron neoplasias malignas hemáticas en 3 de las 44 ratas examinadas del grupo de dosis más alta (10 mg/kg). La aparición de estos tumores en animales jóvenes es inusual y no se puede descartar la existencia de una relación con el tratamiento con luspatercept. Con la dosis de 10 mg/kg, a la que se observaron los tumores, la exposición representa una exposición múltiple de aproximadamente 4 veces la exposición estimada con una dosis clínica de 1,75 mg/kg cada tres semanas.

No se han observado otras lesiones proliferativas ni preneoplásicas atribuibles a luspatercept en las demás especies examinadas en otros estudios preclínicos sobre la seguridad de luspatercept, incluido el estudio con monos de 6 meses de duración.

Fertilidad

En un estudio de fertilidad en ratas, la administración de luspatercept a ratas hembra en dosis superiores a la dosis máxima recomendada actualmente en seres humanos redujo el número promedio de cuerpos lúteos, de implantaciones uterinas y de embriones viables. Estos efectos no se observaron cuando la exposición en animales fue 1,5 veces la exposición clínica. Los efectos sobre la fertilidad en ratas hembra fueron reversibles tras un período de recuperación de 14 semanas.

La administración de luspatercept a ratas macho en dosis superiores a la dosis máxima recomendada actualmente en seres humanos no tuvo ningún efecto adverso sobre los órganos reproductores masculinos ni sobre su capacidad de aparearse y generar embriones viables. La máxima dosis evaluada en ratas macho dio lugar a una exposición aproximadamente 7 veces superior a la exposición clínica.

Desarrollo embriofetal

Los estudios de toxicidad para el desarrollo embriofetal (estudios de búsqueda de dosis y definitivos) se llevaron a cabo en ratas y conejos. En los estudios definitivos, se utilizaron dosis de hasta 30 mg/kg o 40 mg/kg a la semana, administradas dos veces durante el período de organogénesis. Luspatercept fue una sustancia tóxica selectiva para el desarrollo (las madres no se vieron afectadas, pero sí los fetos) en ratas, y una sustancia tóxica para la madre y el desarrollo fetal (madres y fetos afectados) en conejos. Se observaron efectos embriofetales en ambas especies, incluidos disminución del número de fetos vivos y del peso corporal fetal, aumentos de las reabsorciones, las pérdidas posimplantación y las variaciones óseas, y en fetos de conejo, malformaciones de las costillas y las vértebras. En ambas especies, los efectos de luspatercept se observaron en los estudios de desarrollo embriofetal a la dosis más baja evaluada, de 5 mg/kg, que se corresponde con una exposición estimada en ratas y conejos aproximadamente 2,7 y 5,5 veces mayor, respectivamente, que la exposición clínica.

Desarrollo pre- y posnatal

En un estudio del desarrollo pre- y posnatal con dosis de 3, 10 o 30 mg/kg administradas una vez cada 2 semanas desde el día gestacional (DG) 6 hasta el día posnatal (DPN) 20, los efectos adversos observados con todas las dosis fueron: menor peso corporal en las crías de ambos sexos de la F₁ en el momento del nacimiento, durante la lactancia y después del destete (DPN 28); menor peso corporal durante el inicio del período previo al apareamiento (semanas 1 y 2) en las hembras de la F₁ (efecto adverso solo con la dosis de 30 mg/kg) y menor peso corporal en los machos de la F₁ durante los períodos previo al apareamiento, de apareamiento y posterior al apareamiento; y alteraciones en el

examen microscópico renal de las crías de la F₁. Además, otro efecto sin carácter adverso fue un retraso en la maduración sexual masculina con las dosis de 10 y 30 mg/kg. El retraso en el crecimiento y los efectos renales adversos en la generación F₁ impidieron la determinación de una NOAEL para la toxicidad general y para el desarrollo en la F₁. Sin embargo, no hubo efecto alguno sobre los índices de comportamiento, la fertilidad ni los parámetros reproductivos en ninguno de los sexos con ninguna de las dosis examinadas; por tanto, se consideró que la NOAEL para las evaluaciones conductuales, la fertilidad y la función reproductora en los animales de la F₁ fue la dosis de 30 mg/kg. Luspatercept atraviesa la placenta de ratas y conejas gestantes y se excreta en la leche de las ratas lactantes.

Toxicidad en animales jóvenes

En un estudio en ratas jóvenes, luspatercept se administró desde el día posnatal (DPN) 7 hasta el DPN 91 en dosis de 0, 1, 3 o 10 mg/kg. Muchos de los resultados observados en los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas adultas se reprodujeron en ratas jóvenes. Estos resultados fueron glomerulonefritis; congestión/hemorragia, necrosis y mineralización de las glándulas suprarrenales; mineralización de la mucosa gástrica; disminución del peso del corazón e inflamación de extremidades posteriores/pies. Los resultados asociados a luspatercept que solo se observaron en las ratas jóvenes fueron: atrofia de los túbulos renales/hipoplasia de la médula renal interna, retrasos en la media de edad de maduración sexual en machos, efectos sobre la capacidad reproductora (menores índices de apareamiento) y disminución sin carácter adverso de la densidad mineral ósea en ratas macho y hembra. Los efectos sobre la capacidad reproductora se observaron después de un período de recuperación superior a 3 meses, lo cual sugiere un efecto permanente. Si bien no se exploró la reversibilidad de la atrofia/hipoplasia tubular, estos efectos también se consideran irreversibles. Se observaron efectos adversos en el riñón y el sistema reproductivo a niveles de exposición clínicamente relevantes y se detectaron al nivel de dosis más bajo probado y, por tanto, no se determinó el NOAEL. Además, se observaron neoplasias malignas hematológicas en 3 de las 44 ratas examinadas en el grupo de dosis más alta (10 mg/kg). Estos hallazgos se consideran posibles riesgos en pacientes pediátricos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidrato (E330)

Citrato de sodio (E331)

Polisorbato 80

Sacarosa

Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)

Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

4 años.

Tras la reconstitución

Cuando se conserva en el envase original, la estabilidad fisicoquímica del medicamento reconstituido durante el uso se ha demostrado durante un máximo de 8 horas a temperatura ambiente ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) o durante un máximo de 24 horas entre 2°C y 8°C .

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, los períodos de conservación durante el uso y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y no deben superar las 24 horas a temperaturas entre 2°C y 8°C .

No congelar la solución reconstituida.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Reblozyl 25 mg polvo para solución inyectable

Vial de vidrio tipo I de 3 ml con un revestimiento hidrófobo, cerrado con tapón de goma de bromobutilo y un sello de aluminio superpuesto con una tapa de polipropileno amarilla de apertura fácil (*flip-off*).

Reblozyl 75 mg polvo para solución inyectable

Vial de vidrio tipo I de 3 ml con un revestimiento hidrófobo, cerrado con tapón de goma de bromobutilo y un sello de aluminio superpuesto con una tapa de polipropileno naranja de apertura fácil (*flip-off*).

Tamaño de envase: 1 vial

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Reblozyl se debe reconstituir con cuidado antes de la administración. No se debe agitar bruscamente.

Reconstitución del medicamento

Reblozyl se suministra en forma de polvo liofilizado para reconstitución antes del uso. Para la reconstitución de Reblozyl se debe utilizar únicamente agua para preparaciones inyectables (API).

Se efectuará la reconstitución del número de viales de Reblozyl pertinente para alcanzar la dosis deseada. Se debe utilizar una jeringa graduada durante la reconstitución para garantizar la exactitud de la dosis.

Para la reconstitución deben seguirse los siguientes pasos:

1. Quitar la tapa de color del vial y limpiar la parte superior con una toallita con alcohol.
2. Reblozyl 25 mg polvo para solución inyectable
Añadir 0,68 ml de API en el vial por medio de una jeringa debidamente graduada con una aguja dirigiendo el flujo hacia el polvo liofilizado. Dejar reposar durante un minuto. Cada vial unidosis de 25 mg proporcionará un mínimo de 0,5 ml de luspatercept 50 mg/ml.

Reblozyl 75 mg polvo para solución inyectable

Añadir 1,6 ml de API en el vial por medio de una jeringa debidamente graduada con una aguja dirigiendo el flujo hacia el polvo liofilizado. Dejar reposar durante un minuto. Cada vial unidosis de 75 mg proporcionará un mínimo de 1,5 ml de luspatercept 50 mg/ml.

3. Desechar la aguja y la jeringa utilizadas para la reconstitución. No utilizarlas para la inyección subcutánea.
4. Mover suavemente el vial con un movimiento circular durante 30 segundos. Cesar de mover y dejar el vial en posición vertical durante 30 segundos.
5. Inspeccionar el vial para verificar que no hay polvo sin disolver en la solución. Si se observa polvo sin disolver, repetir el paso 4 hasta que se haya disuelto por completo.

6. Invertir el vial y moverlo suavemente en posición invertida durante 30 segundos. Colocar el vial de nuevo en posición vertical y dejar reposar durante 30 segundos.
7. Repetir el paso 6 siete veces más para garantizar la reconstitución completa del material situado en los laterales del vial.
8. Inspeccionar visualmente la solución reconstituida antes de su administración. Si se mezcla correctamente, la solución reconstituida de Reblozyl es una solución de incolora a amarillenta, de transparente a ligeramente opalescente, en la que no se aprecian partículas extrañas. No utilizar si se observan partículas extrañas o parte del medicamento sin disolver.
9. Si la solución reconstituida no se utiliza inmediatamente, ver las condiciones de conservación en la sección 6.3.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25/junio/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

27/02/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.