



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-2002-000149-21-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-2002-000149-21-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma BRISTOL-MYERS SQUIBB Co. representada en el país por la firma BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será comercializada en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto REBLOZYL®/ LUSPATERCEPT, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por la disposición ANMAT Nro. 7075/11.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que la nueva especialidad medicinal cuya inscripción en el REM se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción del producto para la indicación solicitada.

Que, asimismo el área interviniente, sugiere las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA, 2) que en atención a que se trata de una NUEVA ENTIDAD deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgos autorizado por esta Administración Nacional al momento de presentar la solicitud de autorización efectiva de comercialización, a los fines de que pueda realizarse un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo cumplir con el mismo y presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones

correspondientes ante el INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, los proyectos de los rótulos, prospectos y la información para el paciente se consideran aceptables, y el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que los datos identificatorios característicos del producto a ser transcritos en el Certificado han sido convalidados por el área técnica precedentemente citada.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico corresponde incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma BRISTOL-MYERS SQUIBB Co. representada en el país por la firma BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial REBLOZYL® y nombre genérico LUSPATERCEPT, la que de acuerdo a lo solicitado será comercializada en la República Argentina por BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. de acuerdo con los datos identificatorios característicos del producto incluidos en el Certificado de inscripción.

ARTÍCULO 2°.- La vigencia del Certificado será de cinco (5) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- Autorízanse los textos de los proyectos rótulos; etiquetas y prospectos que constan como documentos IF-2022-133999423-APN-DECBR#ANMAT; IF-2022-134000001-APN-DECBR#ANMAT e IF-2022-134000466-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD

MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N^o, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá solicitar a esta Administración Nacional la autorización efectiva de comercialización notificando fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente.

ARTÍCULO 6º.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización efectiva de comercialización citada en el artículo precedente, el titular deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgo autorizado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 7º.- Establécese que el titular deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 8º.- Hágase saber que el titular que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante el INAME.

ARTÍCULO 9º.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME.

ARTÍCULO 10º.- Hágase saber al titular que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 11º. – Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

ARTÍCULO 12º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 13º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-2002-000149-21-6

Proyecto de Prospecto

REBLOZYL®

Luspatercept

Polvo liofilizado para solución inyectable

25 mg y 75 mg

Vía subcutánea

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

REBLOZYL (luspatercept) se suministra en frascos ampolla/viales de un solo uso de 25 mg y 75 mg. Cada frasco ampolla/vial de Reblozyl 25 mg contiene* 25 mg de luspatercept y los siguientes excipientes: ácido cítrico monohidrato (0.085 mg), citrato trisódico dihidrato (1.35 mg), polisorbato 80 (0.10 mg), sacarosa (45.0 mg), ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio c.s. Cada frasco ampolla/vial de Reblozyl 75 mg contiene* 75 mg de luspatercept y los siguientes excipientes: ácido cítrico monohidrato (0.254 mg), citrato trisódico dihidrato (4.06 mg), polisorbato 80 (0.30 mg), sacarosa (135 mg), ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio c.s

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Luspatercept es un agente de maduración eritroide. Código ATC: B03XA06

INDICACIONES Y USO

Beta talasemia

REBLOZYL está indicado para el tratamiento de la anemia en pacientes adultos con beta talasemia que requieren transfusiones regulares de glóbulos rojos (RBC, por sus siglas en inglés).

Síndromes mielodisplásicos con sideroblastos en anillo o neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y anemia asociada a trombocitosis

REBLOZYL está indicado para el tratamiento de la anemia en la que falla un agente estimulante de la eritropoyesis y que requiere 2 o más unidades de glóbulos rojos durante 8 semanas en pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos de riesgo muy bajo a intermedio con sideroblastos en anillo (MDS-RS, por sus siglas en inglés) o con neoplasia mielodisplásica / mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y trombocitosis (MDS/MPN-RS-T, por sus siglas en inglés).

Limitaciones de uso

REBLOZYL no está indicado para usar como sustituto de las transfusiones de glóbulos rojos en pacientes que requieren una corrección inmediata de la anemia.

POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Posología recomendada en la beta talasemia

La dosis inicial recomendada de REBLOZYL es de 1 mg/kg una vez cada 3 semanas por inyección subcutánea para pacientes con beta talasemia. Antes de cada dosis de REBLOZYL, revisar el registro de hemoglobina y transfusiones del paciente. Ajustar la dosis según las respuestas de acuerdo con la Tabla 1. Interrumpir el tratamiento por reacciones adversas como se describe en la Tabla 2. Suspender REBLOZYL si el paciente no experimenta una disminución en la carga de transfusiones después de 9 semanas de tratamiento (administración de 3 dosis) al nivel de dosis máxima o si se produce una toxicidad inaceptable en cualquier momento.

Si una administración programada de REBLOZYL se retrasa o se omite, administrar REBLOZYL tan pronto como sea posible y continuar con la dosificación según lo prescrito, con al menos 3 semanas entre dosis.

Modificaciones de dosis en función de la respuesta

Evaluar y revisar los resultados de hemoglobina antes de cada administración de REBLOZYL. Si se realizó una transfusión de glóbulos rojos antes de la dosificación, utilizar el valor de la hemoglobina previa a la transfusión para evaluar la dosis.

Si el paciente no logra una reducción en la carga de transfusiones de glóbulos rojos después de al menos 2 dosis consecutivas (6 semanas) a la dosis inicial de 1 mg/kg, aumentar la dosis de REBLOZYL a 1.25 mg/kg. No aumentar la dosis más allá de la dosis máxima de 1.25 mg/kg. En ausencia de transfusiones, si el aumento de hemoglobina es superior a 2 g/dl dentro de las 3 semanas o la hemoglobina previa a la dosis es mayor o igual a 11.5 g/dl, reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con REBLOZYL como se describe en la Tabla 1.

Las modificaciones del nivel de dosis en función de la respuesta se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1: Beta talasemia – Ajuste de dosis de REBLOZYL en función de la respuesta

	REBLOZYL Recomendación de dosis*
Dosis inicial	<ul style="list-style-type: none"> 1 mg/kg cada 3 semanas
Aumentos de dosis por respuesta insuficiente al inicio del tratamiento	
Sin reducción de la carga de transfusiones de glóbulos rojos después de al menos 2 dosis consecutivas (6 semanas) a la dosis inicial de 1 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> Aumentar la dosis a 1.25 mg/kg cada 3 semanas
Sin reducción en la carga de transfusiones de glóbulos rojos después de 3 dosis consecutivas (9 semanas) a 1.25 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> Suspender el tratamiento
Modificaciones de dosis de acuerdo a niveles de hemoglobina predosis o aumento rápido de hemoglobina	
La hemoglobina predosis es mayor o igual a 11.5 g/dl en ausencia de transfusiones	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir el tratamiento Reiniciar cuando la hemoglobina no supere los 11 g/dl
Aumento de la hemoglobina superior a 2 g/dl dentro de las 3 semanas en ausencia de transfusiones y <ul style="list-style-type: none"> la dosis actual es de 1.25 mg/kg la dosis actual es de 1 mg/kg la dosis actual es de 0.8 mg/kg la dosis actual es de 0.6 mg/kg 	<ul style="list-style-type: none"> Reducir la dosis a 1 mg/kg Reducir la dosis a 0.8 mg/kg Reducir la dosis a 0.6 mg/kg Suspender el tratamiento

*No aumentar la dosis si el paciente experimenta una reacción adversa como se describe en la Tabla 2.

Modificaciones de dosis por toxicidad

Para los pacientes que experimentan reacciones adversas de Grado 3 o superior, modificar el tratamiento como se describe en la Tabla 2.

Tabla 2: Beta talasemia - Modificaciones de la dosis de REBLOZYL por reacciones adversas

	REBLOZYL Recomendación de dosis*
Reacciones de hipersensibilidad de Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none">• Suspender el tratamiento
Otras reacciones adversas de Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpir el tratamiento• Reiniciar cuando la reacción adversa se resuelva a no más de Grado 1

*El Grado 1 es leve, el Grado 2 es moderado, el Grado 3 es grave, y el Grado 4 es potencialmente mortal.

Posología recomendada para síndromes mielodisplásicos con sideroblastos en anillo (MDS-RS) o neoplasia mielodisplásica / mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y anemia asociada a trombocitosis (MDS/MPN-RS-T)

La dosis inicial recomendada de REBLOZYL es de 1 mg/kg una vez cada 3 semanas por inyección subcutánea para pacientes con anemia de MDS-RS o MDS/MPN-RS-T. Antes de cada dosis de REBLOZYL, revisar el registro de hemoglobina y transfusiones del paciente. Ajustar la dosis según las respuestas de acuerdo con la Tabla 3. Interrumpir el tratamiento por reacciones adversas como se describe en la Tabla 4. Suspender REBLOZYL si el paciente no experimenta una disminución en la carga de transfusiones después de 9 semanas de tratamiento (administración de 3 dosis) al nivel de dosis máxima o si se produce una toxicidad inaceptable en cualquier momento.

Si la administración planificada de una dosis de REBLOZYL se retrasa o se omite, administrarla tan pronto como sea posible y continuar con la dosificación según lo prescrito, con al menos 3 semanas entre dosis.

Modificaciones de dosis en función de la respuesta

Evaluar y revisar los resultados de la hemoglobina antes de cada administración de REBLOZYL. Si se realizó una transfusión de glóbulos rojos antes de la dosificación, utilizar el valor de la hemoglobina previa a la transfusión para evaluar la dosis.

Si el paciente no ha finalizado con las transfusiones de glóbulos rojos después de al menos 2 dosis consecutivas (6 semanas) a la dosis inicial de 1 mg/kg, aumentar la dosis de REBLOZYL a 1.33 mg/kg (Tabla 3). Si el paciente no ha finalizado con las transfusiones de glóbulos rojos después de al menos 2 dosis consecutivas (6 semanas) al nivel de dosis de 1.33 mg/kg, aumentar la dosis de REBLOZYL a 1.75 mg/kg. No aumentar la dosis con más frecuencia que cada 6 semanas (2 dosis) o más allá de la dosis máxima de 1.75 mg/kg.

En ausencia de transfusiones, si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dl dentro de las 3 semanas o si la hemoglobina predosis es mayor o igual a 11.5 g/dl, reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con REBLOZYL como se describe en la Tabla 3. Si, tras la reducción de la dosis, el paciente pierde respuesta (es decir, requiere una transfusión) o la concentración de hemoglobina cae en 1 g/dl o más en 3 semanas en ausencia de transfusión, aumentar la dosis en un nivel de dosis. Esperar un mínimo de 6 semanas entre los aumentos de dosis.

Las modificaciones de dosis en función de la respuesta se proporcionan en la Tabla 3.

Tabla 3: MDS-RS y anemia asociada a MDS/MPN-RS-T – Ajuste de dosis de REBLOZYL en función de la respuesta

	REBLOZYL Recomendación de dosis*
Dosis inicial	<ul style="list-style-type: none">• 1 mg/kg cada 3 semanas
Aumentos de dosis por respuesta insuficiente al inicio del tratamiento	
Paciente que continúa con transfusiones de glóbulos rojos después de al menos 2 dosis consecutivas (6 semanas) a la dosis inicial de 1 mg/kg	<ul style="list-style-type: none">• Aumentar la dosis a 1.33 mg/kg cada 3 semanas
Paciente que continúa con transfusiones de glóbulos rojos después de al menos 2 dosis consecutivas (6 semanas) a la dosis de 1.33 mg/kg	<ul style="list-style-type: none">• Aumentar la dosis a 1.75 mg/kg cada 3 semanas
Sin reducción de la carga de transfusiones de glóbulos rojos después de al menos 3 dosis	<ul style="list-style-type: none">• Suspender el tratamiento

consecutivas (9 semanas) a la dosis de 1.75 mg/kg	
Modificaciones de dosis de acuerdo a niveles de hemoglobina predosis o aumento rápido de hemoglobina	
La hemoglobina predosis es mayor o igual a 11.5 g/dl en ausencia de transfusiones	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el tratamiento • Reiniciar cuando la hemoglobina no supere los 11 g/dl
Aumento de la hemoglobina superior a 2 g/dl dentro de las 3 semanas en ausencia de transfusiones y <ul style="list-style-type: none"> • la dosis actual es de 1.75 mg/kg • la dosis actual es de 1.33 mg/kg • la dosis actual es de 1 mg/kg • la dosis actual es de 0.8 mg/kg • la dosis actual es de 0.6 mg/kg 	<ul style="list-style-type: none"> • Reducir la dosis a 1.33 mg/kg • Reducir la dosis a 1 mg/kg • Reducir la dosis a 0.8 mg/kg • Reducir la dosis a 0.6 mg/kg • Suspender el tratamiento

*No aumentar la dosis si el paciente experimenta una reacción adversa como se describe en la Tabla 4.

Modificaciones de dosis por toxicidad

Para los pacientes que experimentan reacciones adversas de Grado 3 o superior, modificar el tratamiento como se describe en la Tabla 4.

Tabla 4: MDS-RS y anemia asociada a MDS/MPN-RS-T - Modificaciones de dosis de REBLOZYL por reacciones adversas

	REBLOZYL Recomendación de dosis*
Reacciones de hipersensibilidad de Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento
Otras reacciones adversas de Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el tratamiento • Cuando la reacción adversa se resuelva a no más de Grado 1, reiniciar el tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo**

	<ul style="list-style-type: none"> • Si el retraso de la dosis es mayor a 12 semanas consecutivas, suspender el tratamiento
--	--

*El Grado 1 es leve, el Grado 2 es moderado, el Grado 3 es grave, y el Grado 4 es potencialmente mortal.

**Según las reducciones de dosis de la Tabla 3 anterior.

Preparación y administración

REBLOZYL debe ser reconstituido y administrado por un profesional de la salud.

Reconstituir REBLOZYL con agua estéril para uso inyectable, solo USP.

Tabla 5: Volúmenes de reconstitución

Tamaño del vial	Cantidad de agua estéril para uso inyectable, USP, requerida para la reconstitución	Concentración final	Volumen a administrar
Vial de 25 mg	0.68 ml	25 mg/0.5 ml	0.5 ml
Vial de 75 mg	1.6 ml	75 mg/1.5 ml (50 mg/ml)	1.5 ml

Reconstituir la cantidad de viales de REBLOZYL necesaria para obtener la dosis adecuada según el peso del paciente. Utilizar una jeringa con graduación adecuada para la reconstitución a fin de garantizar una dosificación precisa.

Instrucciones para la reconstitución

1. Reconstituir con agua estéril para uso inyectable, USP, usando los volúmenes descritos en la Tabla 5 (volúmenes de reconstitución) y dirigiendo el líquido al polvo liofilizado. Dejar reposar durante un minuto.
2. Desechar la aguja y la jeringa utilizadas para la reconstitución. Estas no deben utilizarse para inyecciones subcutáneas.
3. Rotar suavemente el vial con un movimiento circular durante 30 segundos. Dejar de rotar y permitir que el vial se asiente en posición vertical durante 30 segundos.
4. Inspeccionar el vial en busca de partículas no disueltas en la solución. Si se observa polvo sin disolver, repetir el paso 3 hasta que el polvo esté completamente disuelto.
5. Invertir el vial y girarlo suavemente en posición invertida durante 30 segundos. Volver a colocar el vial en posición vertical y dejarlo reposar durante 30 segundos.

6. Repetir el paso 5 siete veces más para asegurar la reconstitución completa del material en las paredes del vial.
7. Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. REBLOZYL es una solución de incolora a ligeramente amarilla, entre transparente y ligeramente opalescente, que está libre de partículas extrañas. No utilizar si se observan productos sin disolver o partículas extrañas.
8. Si la solución reconstituida no se usa inmediatamente:
 - Almacenar a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C en el vial original hasta por 8 horas. Desechar si no se usa dentro de las 8 horas posteriores a la reconstitución.
 - Alternativamente, almacenar en condiciones de refrigeración entre 2 °C y 8 °C por hasta 24 horas en el vial original. Retirar del estado refrigerado de 15 a 30 minutos antes de la inyección para permitir que la solución alcance temperatura ambiente para una inyección más cómoda. Desechar si no se usa dentro de las 24 horas posteriores a la reconstitución.
 - No congelar la solución reconstituida.

Desechar cualquier porción no utilizada. No mezclar porciones no utilizadas de los viales. No administrar más de 1 dosis de un vial. No mezclar con otros medicamentos.

Instrucciones para la administración subcutánea

Calcular el volumen de dosificación total exacto de 50 mg/ml de solución requerido para el paciente.

Extraer lentamente el volumen de dosificación de la solución reconstituida de REBLOZYL de los viales monodosis en una jeringa. Dividir las dosis que requieran volúmenes reconstituidos mayores (es decir, más de 1.2 ml) en inyecciones separadas de volumen similar e inyectarlas en sitios distintos. Si se requieren varias inyecciones, usar una jeringa y una aguja nuevas para cada inyección subcutánea.

Aplicar la inyección por vía subcutánea en la parte superior del brazo, el muslo o el abdomen.

FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES

- Para inyección: 25 mg de polvo liofilizado de color blanco a blanquecino en un vial monodosis para reconstitución.
- Para inyección: 75 mg de polvo liofilizado de color blanco a blanquecino en un vial monodosis para reconstitución.

CONTRAINDICACIONES

REBLOZYL está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a luspatercept o a cualquier componente del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trombosis / Tromboembolia

En pacientes adultos con beta talasemia, se notificaron eventos tromboembólicos (TEE, por sus siglas en inglés) en 8/223 (3.6%) pacientes tratados con REBLOZYL. Los TEE notificados incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis de vena porta y ataques isquémicos. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia, por ejemplo, esplenectomía o uso concomitante de terapia de reemplazo hormonal, pueden tener mayor riesgo de padecer afecciones tromboembólicas. Considerar la tromboprolifaxis en pacientes con beta talasemia en mayor riesgo de TEE. Monitorear a los pacientes que reciben REBLOZYL para detectar signos y síntomas de eventos tromboembólicos e instituir tratamiento de inmediato.

Hipertensión

Se notificó hipertensión en el 10.7% (61/571) de los pacientes tratados con REBLOZYL. En los estudios clínicos, la incidencia de hipertensión de grado 3-4 osciló entre el 1.8% y el 8.6%. En pacientes adultos con beta talasemia y presión arterial basal normal, 13 (6.2%) pacientes desarrollaron presión arterial sistólica (PAS) \geq 130 mm Hg y 33 (16.6%) pacientes desarrollaron presión arterial diastólica (PAD) \geq 80 mm Hg. En pacientes adultos con MDS y presión arterial basal normal, 26 (29.9%) pacientes desarrollaron PAS \geq 130 mm Hg y 23 (16.4%) pacientes desarrollaron PAD \geq 80 mm Hg. Monitorear la presión arterial antes de cada administración. Manejar el cuadro nuevo de hipertensión o las exacerbaciones de la hipertensión preexistente con agentes antihipertensivos.

Toxicidad embriofetal

Según los resultados de los estudios de reproducción en animales, REBLOZYL puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración de luspatercept a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis dio lugar a resultados adversos del desarrollo, que incluyeron un aumento de la mortalidad embriofetal, alteraciones del crecimiento y anomalías estructurales a exposiciones (según el área bajo la curva [AUC, por sus siglas en inglés]) por sobre las que se alcanzan con la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) de 1.75 mg/kg.

Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con REBLOZYL y durante al menos 3 meses después de la última dosis.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras partes del prospecto:

- Trombosis / tromboembolia
- Hipertensión

EXPERIENCIA EN ESTUDIOS CLÍNICOS

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a REBLOZYL como agente único administrado en un rango de dosis de 0.125 mg/kg a 1.75 mg/kg en 571 pacientes de 4 ensayos.

Beta talasemia

La seguridad de REBLOZYL en pacientes con beta talasemia se evaluó en el ensayo BELIEVE. Los criterios de elegibilidad clave incluyeron pacientes adultos con beta talasemia (con la excepción de pacientes con hemoglobina S o enfermedad de alfa talasemia) sin daño orgánico importante o trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular y recuentos de plaquetas menores o iguales a $1000 \times 10^9/L$ recientes.

Los pacientes recibieron una dosis inicial de REBLOZYL de 1 mg/kg por inyección subcutánea cada 3 semanas. En general, al 53% de los pacientes se les aumentó la dosis a 1.25 mg/kg (46% REBLOZYL, n = 223, o 66% placebo, n = 109). La mediana de duración del tratamiento fue similar entre las ramas de REBLOZYL y placebo (63.3 semanas frente a 62.1 semanas, respectivamente). Según el protocolo, los pacientes de las ramas de REBLOZYL y placebo debían permanecer en terapia durante al menos 48 semanas en la fase a doble ciego del ensayo.

Entre los pacientes que recibieron REBLOZYL, el 94% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 72% estuvo expuesto durante más de un año.

La mediana de edad de los pacientes que recibieron REBLOZYL fue de 30 años (rango: 18, 66); 59% mujeres; 54% blancos y 36% asiáticos.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 3.6% de los pacientes tratados con REBLOZYL. Las reacciones adversas serias notificadas en el 1% de los pacientes fueron accidente cerebrovascular y trombosis venosa profunda. Se produjo una reacción adversa mortal en un paciente tratado con REBLOZYL, que murió debido a un caso no confirmado de AML (M6).

Se produjo la discontinuación permanente debido a una reacción adversa (Grados 1-4) en el 5.4% de los pacientes que recibieron REBLOZYL. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron la discontinuación permanente en pacientes que recibieron REBLOZYL incluyeron artralgia (1%), dolor de espalda (1%), dolor óseo (<1%) y cefalea (<1%).

Se produjeron reducciones de dosis debido a una reacción adversa en el 2.7% de los pacientes que recibieron REBLOZYL. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron una reducción de la dosis en >0.5% de los pacientes que recibieron REBLOZYL incluyeron hipertensión y cefalea.

Se produjeron interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 15.2% de los pacientes que recibieron REBLOZYL. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron la interrupción de la dosis en >1% de los pacientes que recibieron REBLOZYL incluyeron infección del tracto respiratorio superior, aumento de ALT y tos.

Las reacciones adversas más frecuentes (al menos 10% con REBLOZYL y 1% más que con placebo) fueron cefalea (26%), dolor óseo (20%), artralgia (19%), fatiga (14%), tos (14%), dolor abdominal (14%), diarrea (12%) y mareos (11%).

La Tabla 6 resume las reacciones adversas en el ensayo BELIEVE.

Tabla 6: Reacciones adversas al fármaco (>5%) en pacientes con beta talasemia que recibieron REBLOZYL con una diferencia entre ramas del 1% en el ensayo BELIEVE

Sistema corporal Reacción adversa	REBLOZYL (N = 223)		Placebo (N = 109)	
	Todos los grados n (%)	Grados ≥3 ^a n (%)	Todos los grados n (%)	Grados ≥3 n (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor óseo	44 (20)	3 (1)	9 (8)	0 (0)
Artralgia	43 (19)	0 (0)	13 (12)	0 (0)
Infecciones e infestación				
Influenza	19 (9)	0 (0)	6 (6)	0 (0)
Infección viral de las vías respiratorias superiores	14 (6)	1 (0.4)	2 (2)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	58 (26)	1 (<1)	26 (24)	1 (1)
Mareo	25 (11)	0 (0)	5 (5)	0 (0)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Fatiga	30 (14)	0 (0)	14 (13)	0 (0)
Trastornos gastrointestinales				
Dolor abdominal ^b	31 (14)	0 (0)	13 (12)	0 (0)

Sistema corporal Reacción adversa	REBLOZYL (N = 223)		Placebo (N = 109)	
	Todos los grados n (%)	Grados ≥3 ^a n (%)	Todos los grados n (%)	Grados ≥3 n (%)
Diarrea	27 (12)	1 (<1)	11 (10)	0 (0)
Náuseas	20 (9)	0 (0)	6 (6)	0 (0)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^c	18 (8)	4 (2)	3 (3)	0 (0)
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Hiperuricemia	16 (7)	6 (3)	0 (0)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	32 (14)	0 (0)	12 (11)	0 (0)

^a Limitado a reacciones de Grado 3 con la excepción de 4 eventos de hiperuricemia de Grado 4.

^b El término agrupado incluye dolor abdominal y dolor abdominal superior.

^c El término agrupado incluye hipertensión esencial, hipertensión y crisis hipertensiva.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <5% de los pacientes incluyen vértigo / vértigo posicional, síncope / presíncope, reacciones en el sitio de inyección e hipersensibilidad.

Las anomalías de la función hepática en el ensayo BELIEVE se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Anormalidades de laboratorio de la función hepática en pacientes con beta talasemia en el ensayo BELIEVE

	REBLOZYL N = 223 n (%)	Placebo N = 109 n (%)
ALT ≥ 3 × ULN	26 (12)	13 (12)
AST ≥ 3 × ULN	25 (11)	5 (5)
ALP ≥ 2 × ULN	17 (8)	1 (<1)
Bilirrubina total ≥ 2 × ULN	143 (64)	51 (47)
Bilirrubina directa ≥ 2 × ULN	13 (6)	4 (4)

ALP = fosfatasa alcalina; ALT = alanina aminotransferasa;

AST = aspartato aminotransferasa; ULN = límite superior del rango normal.

Síndromes mielodisplásicos con sideroblastos en anillo o neoplasia mielodisplásica / mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y anemia asociada a trombocitosis

Se evaluó la seguridad de REBLOZYL en la dosis y el cronograma recomendados en 242 pacientes con MDS con sideroblastos en anillo (n = 192) u otras neoplasias mieloides (n = 50). La población de seguridad incluyó un 63% de hombres y un 37% de mujeres con una mediana de edad de 72 años (rango: 30 - 95 años); de estos pacientes, el 81% eran blancos, el 0.4% negros, el 0.4% de otras razas, y no se informó la raza en el 18.2% de los pacientes. La mediana de tiempo de tratamiento con REBLOZYL fue de 50.4 semanas (rango: 3 - 221 semanas); el 67% de los pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses o más, y el 49% estuvieron expuestos durante más de un año.

Entre los 242 pacientes tratados con REBLOZYL, 5 (2.1%) tuvieron una reacción adversa mortal, 11 (4.5%) discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa, y 7 (2.9%) tuvieron una reducción de la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas de cualquier grado más comunes ($\geq 10\%$) incluyeron fatiga, dolor musculoesquelético, mareos, diarrea, náuseas, reacciones de hipersensibilidad, hipertensión, dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis e infección del tracto urinario. Las reacciones adversas de Grado ≥ 3 más frecuentes ($\geq 2\%$) incluyeron fatiga, hipertensión, síncope y dolor musculoesquelético. Las anomalías de laboratorio seleccionadas que cambiaron de Grado 0-1 en condición basal a Grado ≥ 2 en cualquier momento durante los estudios en al menos el 10% de los pacientes incluyeron disminución de la depuración de creatinina, aumento de la bilirrubina total y aumento de la alanina aminotransferasa.

La Tabla 8 muestra las reacciones adversas más comunes para los pacientes tratados con REBLOZYL o placebo durante los primeros 8 ciclos en el ensayo MEDALIST.

Tabla 8: Reacciones adversas ($\geq 5\%$) en pacientes que recibieron REBLOZYL con una diferencia entre ramas de $>2\%$ en el ensayo MEDALIST hasta el Ciclo 8

Sistema corporal / reacción adversa	REBLOZYL (N = 153)		Placebo (N = 76)	
	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Fatiga ^{a,b}	63 (41)	11 (7)	17 (22)	2 (3)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético ^b	30 (20)	3 (2)	11 (14)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos / vértigo	28 (18)	1 (<1)	5 (7)	1 (1)
Cefalea ^b	21 (14)	0 (0)	5 (7)	0 (0)

Sistema corporal / reacción adversa	REBLOZYL (N = 153)		Placebo (N = 76)	
	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)
Síncope / presíncope	8 (5)	5 (3)	0 (0)	0 (0)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas ^b	25 (16)	1 (<1)	8 (11)	0 (0)
Diarrea ^b	25 (16)	0 (0)	7 (9)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea ^b	20 (13)	2 (1)	4 (5)	1 (1)
Trastornos del sistema inmune				
Reacciones de hipersensibilidad ^b	15 (10)	1 (<1)	5 (7)	0 (0)
Trastornos renales y urinarios				
Insuficiencia renal ^b	12 (8)	3 (2)	3 (4)	0 (0)
Trastornos cardíacos				
Taquicardia ^b	12 (8)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos				
Reacciones en el sitio de inyección	10 (7)	0 (0)	3 (4)	0 (0)
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	10 (7)	1 (<1)	2 (3)	0 (0)
Influenza / enfermedad tipo influenza	9 (6)	0 (0)	2 (3)	0 (0)

^a Incluye afecciones asténicas.

^b La reacción incluye términos similares / agrupados.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes notificadas en <5% de los pacientes incluyen bronquitis, infección del tracto urinario e hipertensión.

Los cambios de Grados 0-1 a Grados 2-4 para las anomalías en análisis de laboratorio seleccionados durante los primeros 8 ciclos del ensayo MEDALIST se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: Anormalidades de laboratorio seleccionadas de Grados 2-4 emergentes del tratamiento hasta el Ciclo 8 en el ensayo MEDALIST

Parámetro	REBLOZYL		Placebo	
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)
Elevación de ALT	151	13 (9)	74	5 (7)
Elevación de AST	152	6 (4)	76	0 (0)
Elevación de bilirrubina total	140	17 (12)	66	3 (5)
Reducción de la depuración de creatinina	113	30 (27)	62	13 (21)

^a Número de pacientes con Grado 0-1 en condición basal.

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa.

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia de positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) observada en un ensayo puede verse influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra luspatercept en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros productos puede ser engañosa.

De 284 pacientes con beta talasemia que fueron tratados con REBLOZYL y fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-luspatercept, 4 pacientes (1.4%) dieron positivo para anticuerpos anti-luspatercept emergentes del tratamiento, incluidos 2 pacientes (0.7%) que tuvieron anticuerpos neutralizantes.

De 260 pacientes con MDS que fueron tratados con REBLOZYL y fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-luspatercept, 23 pacientes (8.9%) dieron positivo para anticuerpos anti-luspatercept emergentes del tratamiento, incluidos 9 pacientes (3.5%) que tuvieron anticuerpos neutralizantes.

La concentración sérica de luspatercept tendió a disminuir en presencia de anticuerpos neutralizantes. No se notificaron reacciones de hipersensibilidad sistémicas agudas graves en pacientes con anticuerpos anti-luspatercept en los ensayos clínicos de REBLOZYL, y no hubo asociación entre la reacción de hipersensibilidad o la reacción en el sitio de inyección y la presencia de anticuerpos anti-luspatercept

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Síntesis del riesgo

Según los resultados de los estudios de reproducción animal, REBLOZYL puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No se dispone de datos sobre el uso de REBLOZYL en mujeres embarazadas para informar sobre el riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo, o resultados adversos maternos o fetales. En los estudios de reproducción animal, la administración de luspatercept a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis dio lugar a resultados adversos en el desarrollo, incluida mortalidad embrionofetal, alteraciones del crecimiento y anomalías estructurales a exposiciones (basadas en el área bajo la curva [AUC]) por encima de las que se alcanzan con la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) (véase *Datos*). Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos.

Datos

Datos en animales

En los estudios de desarrollo embrionofetal, luspatercept se administró por vía subcutánea a razón de 5, 15 o 30 mg/kg los días 3 y 10 de gestación (ratas) o a razón de 5, 20 o 40 mg/kg los días 4 y 11 de gestación (conejas). Los efectos en ambas especies incluyeron reducciones en el número de fetos vivos y el peso corporal fetal, y aumentos en las resorciones, pérdidas posteriores a la implantación y variaciones esqueléticas (como centros esternales asimétricos en ratas e hioides angulado en conejos). Se observaron efectos a exposiciones (basadas en el AUC) aproximadamente 7 veces (ratas) y 16 veces (conejas) la MRHD de 1.75 mg/kg.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, se administró luspatercept subcutáneamente a ratas preñadas a razón de 3, 10 o 30 mg/kg una vez cada 2 semanas durante la organogénesis y hasta el destete, desde el día 6 de gestación hasta el día 20 posnatal. En todos los niveles de dosis se observaron menores pesos corporales de las crías F₁ y hallazgos renales adversos (como glomerulonefritis membranoproliferativa, atrofia / hipoplasia tubular, y ectasia de vasos ocasionalmente asociada con hemorragia). Estos efectos se observaron a exposiciones (basadas en el AUC) aproximadamente 1.6 veces la MRHD de 1.75 mg/kg.

Lactancia

Síntesis del riesgo

Se detectó luspatercept en la leche de ratas lactantes. Cuando un medicamento está presente en la leche animal, es probable que esté presente en la leche materna humana. No hay datos sobre la presencia de REBLOZYL en la leche materna humana, sobre los efectos en el lactante ni sobre los efectos en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias en el lactante, advertir a las pacientes que no se recomienda amamantar durante el tratamiento con REBLOZYL ni durante 3 meses después de la última dosis.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Prueba de embarazo

Se recomienda realizar pruebas de embarazo en mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con REBLOZYL.

Anticoncepción

Mujeres

REBLOZYL puede causar daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Aconsejar a las pacientes en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con REBLOZYL y durante al menos 3 meses después de la última dosis.

Infertilidad

Mujeres

Según los hallazgos en animales, REBLOZYL puede afectar la fertilidad femenina. Los efectos adversos sobre la fertilidad en ratas hembras fueron reversibles después de un período de recuperación de 14 semanas.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos. Según los hallazgos en animales jóvenes, REBLOZYL no se recomienda para su uso en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de REBLOZYL en beta talasemia no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes.

Los estudios clínicos de REBLOZYL para el tratamiento de la anemia en MDS-RS y MDS/MPN-RS-T incluyeron 206 (79%) pacientes de ≥ 65 años y 93 (36%) pacientes de ≥ 75 años. No se observaron diferencias en la seguridad o la eficacia entre pacientes mayores (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes.

DESCRIPCIÓN

Luspatercept es una proteína de fusión de receptor que consiste en un dominio extracelular modificado del receptor de activina humano tipo IIB unido a un dominio Fc de IgG1 humano, con una masa molecular calculada de aproximadamente 76 kD. Luspatercept se produce en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

REBLOZYL (luspatercept) inyectable es un polvo liofilizado estéril, de color blanco a blanquecino, sin conservantes, en viales monodosis para uso subcutáneo después de su reconstitución.

Cada vial monodosis de 25 mg proporciona 25 mg nominales de luspatercept y ácido cítrico monohidrato (0.085 mg), polisorbato 80 (0.10 mg), sacarosa (45.0 mg) y citrato trisódico dihidrato (1.35 mg) a pH 6.5. Después de la reconstitución con 0.68 ml de agua estéril para uso inyectable, USP, la concentración resultante es de 25 mg/0.5 ml de luspatercept y el volumen nominal disponible es de 0.5 ml.

Cada vial monodosis de 75 mg proporciona 75 mg nominales de luspatercept y ácido cítrico monohidrato (0.254 mg), polisorbato 80 (0.30 mg), sacarosa (135 mg) y citrato trisódico dihidrato (4.06 mg) a pH 6.5. Después de la reconstitución con 1.6 ml de agua estéril para uso inyectable, USP, la concentración resultante es de 75 mg/1.5 ml (50 mg/ml) de luspatercept y el volumen nominal disponible es de 1.5 ml.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Luspatercept es una proteína de fusión recombinante que se une a varios ligandos de la superfamilia de TGF- β endógenos, lo que disminuye la señalización de Smad2/3. Luspatercept promovió la maduración eritroide a través de la diferenciación de precursores eritroides en etapa tardía (normoblastos) en ratones. En modelos de β -talasemia y MDS, luspatercept disminuyó la señalización de Smad2/3 anormalmente elevada y mejoró los parámetros hematológicos asociados con la eritropoyesis ineficaz en ratones.

Farmacodinámica

Aumentos de la hemoglobina en pacientes con baja carga de transfusiones de glóbulos rojos

En pacientes que recibieron <4 unidades de transfusión de glóbulos rojos en las 8 semanas previas al estudio, la hemoglobina aumentó en los 7 días posteriores al inicio de REBLOZYL y se correlacionó con el tiempo hasta la concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de luspatercept. El mayor aumento de Hgb se produjo después de la primera dosis; aproximadamente 0.75 g/dl a una dosis de 0.6 a 1.25 veces la dosis inicial recomendada para beta talasemia, o aproximadamente 1 g/dl a una dosis de 0.75 a 1.75 veces la dosis inicial recomendada para MDS. Se observaron aumentos menores adicionales después de dosis posteriores. Los niveles de hemoglobina volvieron a los valores basales aproximadamente de 6 a 8 semanas después de la última dosis luego de la administración de luspatercept (0.6 a 1.75 mg/kg).

El aumento de la exposición sérica de luspatercept (AUC) se asoció con un mayor aumento de Hgb en pacientes con beta talasemia o MDS que tenían una carga de transfusión inicial <4 unidades/8 semanas. El aumento de la exposición sérica a luspatercept (AUC promediada en el tiempo) se asoció con una mayor probabilidad de lograr la independencia de las transfusiones durante al menos 8 semanas consecutivas en pacientes con MDS que requieren transfusiones (≥ 2 unidades de transfusión de glóbulos rojos en 8 semanas).

Farmacocinética

Luspatercept mostró una farmacocinética (PK, por sus siglas en inglés) lineal en el rango de dosis de 0.2 a 1.25 mg/kg (0.2 a 1.25 veces la dosis inicial recomendada) en pacientes con beta talasemia, y de 0.125 mg/kg a 1.75 mg/kg en pacientes con MDS. La media (% coeficiente de variación [%CV]) del AUC en estado estacionario a la dosis inicial de 1 mg/kg fue 126 (35.9%) día• μ g/ml para pacientes con beta talasemia y 145 (38.3%) día• μ g/ml para pacientes con MDS. La concentración sérica de luspatercept alcanzó el estado estacionario después de 3 dosis cuando se administró cada 3 semanas. La tasa de acumulación de luspatercept fue de aproximadamente 1.5.

Absorción

La mediana (rango) del tiempo hasta la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) de luspatercept se observó aproximadamente 7 días [6 a 10 días] después de la dosis en pacientes adultos con beta talasemia o 7 días [5 a 21 días] después de la dosis en pacientes adultos con MDS. La absorción de luspatercept no se vio afectada significativamente por los sitios de inyección subcutánea (parte superior del brazo, muslo o abdomen).

Distribución

La media (%CV) del volumen de distribución aparente (V_d/F) de luspatercept fue de 7.1 (26.7%) L para pacientes con beta talasemia y de 9.7 (26.5%) para pacientes con MDS.

Eliminación

La media (%CV) de la semivida ($t_{1/2}$) de luspatercept fue de aproximadamente 11 (25.7%) días, y la media (%CV) de la depuración total aparente (CL/F) fue 0.44 (38.5%) L/día en pacientes con beta talasemia. La media (%CV) de $t_{1/2}$ de luspatercept fue de aproximadamente 13 (31.6%) días, y la media (%CV) de CL/F fue de 0.52 (41.2%) L/día en pacientes con MDS.

Metabolismo

Se prevé que luspatercept se catabolice en aminoácidos mediante procesos generales de degradación de proteínas en varios tejidos.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la PK de luspatercept en función de la edad (18 a 95 años), el sexo, la raza o etnia (pacientes asiáticos, blancos), la insuficiencia hepática de leve a grave (bilirrubina total \leq límite superior del rango normal [ULN, por sus siglas en inglés] y aspartato aminotransaminasa [AST] o alanina transaminasa [ALT] > ULN, o bilirrubina total > ULN y cualquier valor de AST o ALT), la insuficiencia renal leve a moderada (tasa de filtración glomerular estimada [eGFR, por sus siglas en inglés] 30 a 89 ml/min/1.73 m²), la albúmina basal (30 a 56 g/L), la eritropoyetina sérica basal (2.4 a 2450 U/L), la carga de transfusiones de glóbulos rojos (0 a 43 unidades/24 semanas), el genotipo de beta talasemia (β^0/β^0 versus no β^0/β^0), la esplenectomía y el estado de sideroblastos en anillo en la MDS (negativo versus positivo). Se desconoce el efecto de AST o ALT > 3 x ULN y el efecto de la insuficiencia renal grave (eGFR <30 ml/min/1.73 m²) sobre la PK de luspatercept.

Peso corporal

La CL/F y el V_d/F aparentes de luspatercept aumentaron con el mayor peso corporal en pacientes con beta talasemia (34 a 97 kg) y en pacientes con MDS (46 a 124 kg).

Estudios de interacciones medicamentosas

Efecto de los agentes quelantes de hierro sobre luspatercept

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la PK de luspatercept cuando se usó concomitantemente con agentes quelantes de hierro

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad o mutagenicidad con luspatercept.

En un estudio de toxicidad con dosis repetidas, se administró luspatercept a ratas jóvenes por vía subcutánea en dosis de 1, 3 o 10 mg/kg una vez cada 2 semanas desde el día 7 al 91 después del nacimiento. Se observaron neoplasias malignas hematológicas (leucemia granulocítica, leucemia linfocítica, linfoma maligno) a 10 mg/kg, lo que da por resultado exposiciones (basadas en el área bajo la curva [AUC]) aproximadamente 4.4 veces la dosis humana máxima recomendada (MRHD) de 1.75 mg/kg.

En un estudio combinado de fertilidad masculina y femenina y desarrollo embrionario temprano realizado en ratas, se administró luspatercept por vía subcutánea a los animales en dosis de 1 a 15 mg/kg. Hubo reducciones significativas en el número promedio de cuerpos lúteos, implantaciones y embriones viables en hembras tratadas con luspatercept. Se observaron efectos sobre la fertilidad femenina a la dosis más alta con exposiciones (basadas en el AUC) aproximadamente 7 veces la MRHD de 1.75 mg/kg. Los efectos adversos sobre la fertilidad en ratas hembras fueron reversibles después de un período de recuperación de 14 semanas. No se observaron efectos adversos en ratas macho.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Beta talasemia

La eficacia de REBLOZYL se evaluó en pacientes adultos con beta talasemia en el ensayo BELIEVE. El BELIEVE fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, en el que (n = 336) pacientes con beta talasemia que requerían transfusiones regulares de glóbulos rojos (6-20 unidades de glóbulos rojos en 24 semanas), sin un período sin transfusiones superior a 35 días durante ese período, fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir REBLOZYL (n = 224) o placebo (n = 112). En el BELIEVE, REBLOZYL se administró por vía subcutánea una vez cada 3 semanas, en tanto se observara una reducción en la necesidad de transfusión o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable. Todos los pacientes fueron elegibles para recibir la mejor atención de apoyo, lo que incluyó transfusiones de glóbulos rojos, agentes quelantes de hierro, uso de terapia antibiótica, antiviral y antifúngica, y/o apoyo nutricional, según fuera necesario.

El ensayo BELIEVE excluyó a pacientes con diagnóstico de hemoglobina S/ β -talasemia o alfa (α)-talasemia aislada (por ejemplo, hemoglobina H) o que presentaban daño orgánico importante (enfermedad hepática, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar, insuficiencia renal). También se excluyó a los pacientes con trombosis venosa profunda o accidente cerebrovascular reciente, o con uso reciente de terapia con ESA, inmunosupresores o hidroxiurea. La mediana de edad fue de 30 años (rango: 18-66). El ensayo estuvo compuesto por pacientes que eran 42% de sexo masculino, 54.2% blancos, 34.8% asiáticos, y 0.3% negros o afroamericanos. El porcentaje de pacientes que informaron su raza como "otra" fue del 7.7%, y la información sobre raza no se recopiló ni se reportó en el 3% de los pacientes.

La Tabla 10 resume las características basales relacionadas con la enfermedad en el estudio BELIEVE.

Tabla 10: Características basales de la enfermedad de los pacientes con beta talasemia en el estudio BELIEVE

Característica de la enfermedad	REBLOZYL (N = 224)	Placebo (N = 112)
Diagnóstico de beta talasemia, n (%)		
Beta talasemia	174 (77.7)	83 (74.1)
HbE/beta talasemia	31 (13.8)	21 (18.8)
Beta talasemia combinada con alfa talasemia	18 (8)	8 (7.1)
Faltante ^a	1 (0.4)	0
Carga de transfusiones inicial 12 semanas antes de la aleatorización		
Mediana (mín., máx.) (unidades/12 semanas)	6.12 (3, 14)	6.27 (3, 12)
Agrupación de mutaciones génicas de beta talasemia, n (%)		
$\beta 0/\beta 0$	68 (30.4)	35 (31.3)
No $\beta 0/\beta 0$	155 (69.2)	77 (68.8)
Faltante ^a	1 (0.4)	0
Nivel de ferritina sérica basal ($\mu\text{g/L}$)		
N	220	111
Mediana (mín., máx.)	1441.25 (88, 6400)	1301.50 (136, 6400)
Esplenectomía, n (%)		
Sí	129 (57.6)	65 (58)
No	95 (42.4)	47 (42)
Edad del paciente al iniciar las transfusiones regulares (años)		
N	169	85
Mediana (mín., máx.)	2 (0, 52)	2 (0, 51)

HbE = hemoglobina E.

^a La categoría "Faltante" incluye a los pacientes de la población que no tenían resultados para el parámetro enumerado.

La eficacia de REBLOZYL en pacientes adultos con beta talasemia se estableció sobre la base de la proporción de pacientes que lograron una reducción de la carga de transfusiones de glóbulos rojos (reducción $\geq 33\%$ desde el valor basal) con una reducción de al menos 2 unidades de la Semana 13 a la Semana 24.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11: Resultados de eficacia en beta talasemia - BELIEVE

Criterio de valoración	REBLOZYL (N = 224)	Placebo (N = 112)	Diferencia de riesgo (IC del 95%)	Valor p
≥33% de reducción con respecto al valor basal en la carga de transfusiones de glóbulos rojos con una reducción de al menos 2 unidades durante 12 semanas consecutivas				
Criterio de valoración primario - Semana 13 a Semana 24	48 (21.4)	5 (4.5)	17.0 (10.4, 23.6)	<0.0001
Semana 37 a Semana 48	44 (19.6)	4 (3.6)	16.1 (9.8, 22.4)	<0.0001
≥50% de reducción con respecto al valor basal en la carga de transfusiones de glóbulos rojos con una reducción de al menos 2 unidades durante 12 semanas consecutivas				
Semana 13 a Semana 24	17 (7.6)	2 (1.8)	5.8 (1.6, 10.1)	0.0303
Semana 37 a Semana 48	23 (10.3)	1 (0.9)	9.4 (5, 13.7)	0.0017

Síndromes mielodisplásicos con sideroblastos en anillo o neoplasia mielodisplásica / mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y anemia asociada a trombocitosis

La eficacia de REBLOZYL se evaluó en el MEDALIST, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo en pacientes con síndromes mielodisplásicos IPSS-R de riesgo muy bajo, bajo o intermedio que tienen sideroblastos en anillo y requieren transfusiones de glóbulos rojos (2 o más unidades de glóbulos rojos durante 8 semanas). Para que fueran elegibles, los pacientes debían haber tenido una respuesta inadecuada al tratamiento previo con un agente estimulante de la eritropoyesis (ESA, por sus siglas en inglés), ser intolerantes a los ESA o tener un nivel sérico de eritropoyetina >200 U/L. El ensayo MEDALIST excluyó a pacientes con delección 5q (del 5q), recuento de glóbulos blancos >13 Gi/L, neutrófilos <0.5 Gi/L, plaquetas <50 Gi/L, o con uso previo de un agente modificador de la enfermedad para el tratamiento del MDS.

El ensayo MEDALIST incluyó a 229 pacientes aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir REBLOZYL (n = 153) o placebo (n = 76). La aleatorización se estratificó según la carga de transfusiones de glóbulos rojos y el IPSS-R en condición basal. El tratamiento se inició con 1 mg/kg por vía subcutánea cada 3 semanas; la dosis podía aumentarse después de completar los primeros 2 ciclos si el paciente había recibido al menos una transfusión de glóbulos rojos en las 6 semanas anteriores. Se permitieron dos aumentos del nivel de dosis (hasta 1.33 mg/kg y hasta 1.75 mg/kg). Las dosis se mantuvieron y posteriormente se redujeron en caso de reacciones adversas, se redujeron si la hemoglobina aumentaba en ≥ 2 g/dl respecto del ciclo anterior, y se mantuvieron si la hemoglobina antes de la dosis era ≥ 11.5 g/dl.

Todos los pacientes recibieron la mejor atención de apoyo, que incluyó transfusiones de glóbulos rojos según fuera necesario. La evaluación de eficacia primaria se realizó después de completar 24 semanas con el fármaco del estudio. Los pacientes con una disminución en la necesidad de transfusiones o un aumento de la hemoglobina podían continuar con el fármaco ciego del estudio a partir de entonces hasta la aparición de una toxicidad inaceptable, la pérdida de eficacia o la progresión de la enfermedad.

La mediana de edad de los 229 participantes del estudio fue de 71 años (rango: 26 a 95 años). La población del ensayo fue 63% de sexo masculino y 69% de raza blanca. La Tabla 12 resume las características basales relacionadas con la enfermedad en el estudio MEDALIST.

Tabla 12: Características basales de la enfermedad de los pacientes del estudio MEDALIST

Característica de la enfermedad	REBLOZYL (N = 153)	Placebo (N = 76)
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico original de MDS^a (meses)		
Mediana (rango)	44.0 (3, 421)	36.1 (4, 193)
Categorías de 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)
Faltante	1 (0.7)	0
Diagnóstico según los criterios de la OMS, n (%)		
MDS-RS ^c	135 (88.2)	65 (85.5)

Característica de la enfermedad	REBLOZYL (N = 153)	Placebo (N = 76)
MDS/MPN-RS-T	14 (9.2)	9 (11.8)
Otro ^d	4 (2.6)	2 (2.6)
Categoría de clasificación de riesgo de IPSS-R, n (%)		
Muy bajo	18 (11.8)	6 (7.9)
Bajo	109 (71.2)	57 (75)
Intermedio	25 (16.3)	13 (17.1)
Alto	1 (0.7)	0
Categorías de transfusiones de glóbulos rojos/8 semanas a 16 semanas, n (%)		
<4 unidades	46 (30.1)	20 (26.3)
≥4 y <6 unidades	41 (26.8)	23 (30.3)
≥6 unidades	66 (43.1)	33 (43.4)

EPO = eritropoyetina; IPSS R = Sistema Internacional de Puntuación de Pronóstico-Revisado; ITT = intención de tratar; MDS = síndromes mielodisplásicos; RARS = anemia refractaria con sideroblastos en anillo; RBC = glóbulo rojo; RCMD = citopenia refractaria con displasia multilineal; SD = desviación estándar; OMS = Organización Mundial de la Salud.

^a El tiempo transcurrido desde el diagnóstico original de MDS se definió como el número de años desde la fecha del diagnóstico original hasta la fecha del consentimiento informado.

^b La EPO basal se definió como el valor de EPO más alto dentro de los 35 días de la primera dosis del fármaco del estudio.

^c Incluye MDS-RS-MDL y MDS-RS-SLD.

^d Incluye MDS-EB-1, MDS-EB-2 y MDS-U.

La eficacia de REBLOZYL en pacientes adultos con MDS-RS y MDS-RS-T se estableció en función de la proporción de pacientes que eran independientes de la transfusión de glóbulos rojos (RBC-TI, por sus siglas en inglés), definido como la ausencia de cualquier transfusión de glóbulos rojos durante cualquier período de 8 semanas consecutivas que se registre completamente entre las Semanas 1 y 24.

Los resultados de eficacia se muestran en las Tablas 13 y 14.

Tabla 13: Resultados de eficacia en el estudio MEDALIST

Criterio de valoración	REBLOZYL (N = 153) n, % (IC del 95%)	Placebo (N = 76) n, % (IC del 95%)	Diferencia de riesgo común (IC del 95%)	Valor p
RBC-TI \geq 8 semanas durante las Semanas 1-24	58 (37.9) (30.2, 46.1)	10 (13.2) (6.5, 22.9)	24.6 (14.5, 34.6)	<0.0001
RBC-TI \geq 12 semanas durante las Semanas 1-24	43 (28.1) (21.1, 35.9)	6 (7.9) (3.0, 16.4)	20.0 (10.9, 29.1)	0.0002
RBC-TI \geq 12 semanas durante las Semanas 1-48*	51 (33.3) (25.9, 41.4)	9 (11.8) (5.6, 21.3)	21.4 (11.2, 31.5)	0.0003

*La mediana (rango) de duración del tratamiento fue de 49 semanas (6 a 114 semanas) en la rama de REBLOZYL y 24 semanas (de 7 a 89 semanas) en la rama de placebo.

La Tabla 14 muestra la proporción de pacientes que alcanzaron RBC-TI \geq 8 semanas durante las Semanas 1-24 según el diagnóstico y la necesidad de transfusiones en condición basal.

Tabla 14: RBC-TI \geq 8 semanas durante las Semanas 1-24 por diagnóstico y carga de transfusiones en condición basal en el estudio MEDALIST

	Respondedores / N		% de respuesta (IC del 95%)	
	REBLOZYL	Placebo	REBLOZYL	Placebo
Diagnóstico de la OMS 2016				
MDS-RS	46 / 135	8 / 65	34.1 (26.1, 42.7)	12.3 (5.5, 22.8)
MDS/MPN-RS-T	9 / 14	2 / 9	64.3 (35.1, 87.2)	22.2 (2.8, 60.0)
Otro ^a	3 / 4	0 / 2	75.0 (19.4, 99.4)	0.0 (0.0, 84.2)
Carga basal de transfusiones de glóbulos rojos				
2-3 unidades/8 semanas ^b	37 / 46	8 / 20	80.4 (66.1, 90.6)	40.0 (19.1, 63.9)
4-5 unidades/8 semanas ^c	15 / 41	1 / 23	36.6 (22.1, 53.1)	4.3 (0.1, 21.9)
\geq 6 unidades/8 semanas	6 / 66	1 / 33	9.1 (3.4, 18.7)	3.0 (0.1, 15.8)

^a Incluye MDS-EB-1, MDS-EB-2 y MDS-U.

^b Incluye pacientes que recibieron 3.5 unidades.

^c Incluye pacientes que recibieron 5.5 unidades.

PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

REBLOZYL (luspatercept) inyectable es un polvo liofilizado de color blanco a blanquecino que se presenta en un vial de dosis única. Cada caja contiene un vial.

REBLOZYL 25 mg/vial

REBLOZYL 75 mg/vial

Conservación

Conservar los viales refrigerados entre 2 °C y 8 °C en la caja original para protegerlos de la luz. No congelar.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea la Información para Pacientes aprobado.

Eventos tromboembólicos

Informar a los pacientes con beta talasemia sobre el posible riesgo de episodios tromboembólicos. Revisar los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de eventos tromboembólicos y aconsejar a los pacientes que reduzcan los factores de riesgo modificables (por ejemplo, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales).

Efectos sobre la presión arterial

Advertir a los pacientes que REBLOZYL puede provocar un aumento de la presión arterial.

Toxicidad embrionofetal

Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz mientras reciben REBLOZYL y durante al menos 3 meses después de la última dosis. Aconsejar a las mujeres que se comuniquen con su médico si quedan embarazadas, o si se sospecha de un embarazo, durante el tratamiento con REBLOZYL.

Lactancia

Aconsejar a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con REBLOZYL ni durante 3 meses después de la última dosis.

SOBREDOSIS:

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179, (infomedicalatam@bms.com)

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

Fabricado por:
Patheon Italia S.p.A.
Viale G.B. Stucchi 110,
Monza, 20900, Italia

Acondicionado por:
Sharp Packaging Solutions
Klöcknerstraat 1,
3930 Hamont-Achel, Bélgica

Marzo 2020



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTO REBLOZYL

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.13 15:10:37 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.12.13 15:10:37 -03:00

Proyecto de Información al Paciente

REBLOZYL®

Luspatercept

Polvo liofilizado para solución inyectable

25 mg y 75 mg

Vía subcutánea

Lea esta Guía del Medicamento antes de comenzar a tomar REBLOZYL y cada vez que renueve su receta. Es posible que haya nueva información. Esta Guía del Medicamento no reemplaza la conversación con su médico sobre su afección o tratamiento médico.

¿Qué es REBLOZYL?

REBLOZYL es un medicamento de venta bajo receta que se usa para tratar la anemia (bajo nivel de glóbulos rojos) en adultos con:

- beta talasemia que necesitan transfusiones regulares de glóbulos rojos.
- síndromes mielodisplásicos con sideroblastos en anillo (MDS-RS, por sus siglas en inglés) o neoplasias mielodisplásicas / mieloproliferativas con sideroblastos en anillo y trombocitosis (MDS/MPN-RS-T, por sus siglas en inglés) que necesitan transfusiones regulares de glóbulos rojos y no han respondido bien o no pueden recibir un agente estimulante de la eritropoyesis (ESA, por sus siglas en inglés).

REBLOZYL no se usa como sustituto de las transfusiones de glóbulos rojos en personas que necesitan tratamiento inmediato para la anemia.

No se sabe si REBLOZYL es seguro o eficaz en niños.

Antes de recibir REBLOZYL, informe a su médico sobre todas sus afecciones médicas, incluso si:

- tiene o ha tenido coágulos sanguíneos
- tiene o ha tenido presión arterial alta (hipertensión)

- recibe terapia de reemplazo hormonal o toma píldoras anticonceptivas (anticonceptivos orales)
- le han extirpado el bazo (esplenectomía)
- fuma
- está embarazada o planea quedar embarazada. REBLOZYL puede dañar a su bebé por nacer. Informe a su médico de inmediato si queda embarazada o cree que puede estarlo durante el tratamiento con REBLOZYL.

Mujeres que pueden quedar embarazadas:

- Su médico debe realizarle una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con REBLOZYL.
- Usted debe utilizar un método anticonceptivo eficaz (anticoncepción) durante el tratamiento con REBLOZYL y durante al menos 3 meses después de la última dosis.
- está amamantando o planea amamantar. No se sabe si REBLOZYL pasa a la leche materna.
 - No amamante durante el tratamiento con REBLOZYL ni durante 3 meses después de la última dosis. Consulte a su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante este tiempo.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas, y suplementos a base de hierbas.

¿Cómo recibiré REBLOZYL?

- Su médico le recetará REBLOZYL en la dosis adecuada para usted.
- REBLOZYL es administrado por inyección debajo de la piel (subcutánea) en la parte superior del brazo, el muslo o el estómago (abdomen) por su médico.
- Su médico le realizará análisis de sangre periódicos para controlar su hemoglobina y monitorear si su anemia mejora antes de cada inyección y durante su tratamiento con REBLOZYL.
- Su médico puede ajustar su dosis o interrumpir el tratamiento dependiendo de cómo responda usted a REBLOZYL.
- Si su dosis programada de REBLOZYL se retrasa o se omite, su médico le administrará la dosis de REBLOZYL lo antes posible y continuará su tratamiento según lo prescrito con al menos 3 semanas entre dosis.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de REBLOZYL?

REBLOZYL puede causar efectos secundarios graves, que incluyen:

- **Coágulos de sangre.** Se han producido coágulos de sangre en arterias, venas, cerebro y pulmones en personas con beta talasemia durante el tratamiento con REBLOZYL. El riesgo de coágulos de sangre puede ser mayor en personas a las que se les ha extirpado el bazo o que reciben terapia de reemplazo hormonal o anticonceptivos (anticonceptivos orales). Llame a su médico o busque ayuda médica de inmediato si tiene alguno de estos síntomas:
 - dolor en el pecho
 - dificultad para respirar o falta de aire
 - dolor en la pierna, con o sin hinchazón
 - frío o palidez en un brazo o una pierna
 - entumecimiento o debilidad repentinos que son transitorios o continúan durante un largo período de tiempo, especialmente de un lado del cuerpo
 - dolor de cabeza intenso o confusión
 - problemas repentinos con la visión, el habla o el equilibrio (como dificultad para hablar, dificultad para caminar o mareos)
- **Hipertensión.** REBLOZYL puede provocar un aumento de la presión arterial. Su médico controlará su presión arterial antes de que reciba su dosis de REBLOZYL. También podrá recetarle medicamentos para tratar la presión arterial alta o aumentar la dosis de los medicamentos que usted ya toma para tratar la presión arterial alta, en caso que desarrolle presión arterial alta durante el tratamiento con REBLOZYL.

Los efectos secundarios más comunes de REBLOZYL incluyen:

- cansancio
- dolor muscular u óseo
- mareos
- diarrea
- dolor de estómago (abdominal)
- reacciones alérgicas
- dolor de cabeza
- dolor articular (artralgia)
- náuseas
- tos
- dificultad para respirar

REBLOZYL puede causar problemas de fertilidad en las mujeres. Esto podría afectar su capacidad para quedar embarazada. Hable con su médico si esto la preocupa.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de REBLOZYL.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

¿Cómo debo conservar REBLOZYL?

Conservar REBLOZYL en la caja original protegido de la luz, refrigerado entre 2 °C y 8 °C. No congelar.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de REBLOZYL

Los medicamentos a veces se recetan para fines distintos de los que se enumeran en un folleto de información para el paciente. Puede pedirle a su médico o farmacéutico información sobre REBLOZYL escrita para profesionales de la salud.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT
Responde 0800-333-1234.

¿Cuáles son los ingredientes de REBLOZYL?

Ingrediente activo: luspatercept

Ingredientes inactivos: ácido cítrico monohidrato, polisorbato 80, sacarosa y citrato trisódico dihidrato.

CONSULTE A SU MÉDICO

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179, (infomedicalatam@bms.com)

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Disp. N°:

Fecha de la última revisión:

Fabricado por:
Patheon Italia S.p.A.
Viale G.B. Stucchi 110,
Monza, 20900, Italia

Acondicionado por:
Sharp Packaging Solutions
Klöcknerstraat 1,
3930 Hamont-Achel, Bélgica



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE REBLOZYL

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.13 15:11:29 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.12.13 15:11:29 -03:00

REBLOZYL 25 MG

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO- ETIQUETA- FRASCO AMPOLLA/VIAL

REBLOZYL 25 mg

Luspatercept

Polvo liofilizado para solución inyectable

Vía subcutánea

Lote:

Vto..:

REBLOZYL 75 MG

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO- ETIQUETA- FRASCO AMPOLLA/VIAL

REBLOZYL 75 mg

Luspatercept

Polvo liofilizado para solución inyectable

Vía subcutánea

Lote:

Vto..:

REBLOZYL 25 mg
PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO – ESTUCHE

REBLOZYL 25 mg

Luspatercept

Polvo liofilizado para solución inyectable

Vía Subcutánea

1 vial

Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C. No congelar

Conservar en el envase original protegido de la luz

Fórmula:

Cada vial contiene 25 mg de Luspatercept.

Luego de la reconstitución, cada mL de solución contiene 50 mg de Luspatercept.

Excipientes: ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio, polisorbato 80, sacarosa, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

Leer el prospecto antes de usar

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°

Venta bajo receta archivada. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. Del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica.

Fabricado por: Patheon Italia S.p.A; Viale G.B. Stucchi 110, Monza, 20900, Italia.

Acondicionado por Sharp Packaging Solutions, Klöcknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel, Bélgica.

Lote:

Vto.:

REBLOZYL 75 mg
PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO – ESTUCHE

REBLOZYL 75 mg

Luspatercept

Polvo liofilizado para solución inyectable

Vía subcutánea

1 vial

Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C. No congelar

Conservar en el envase original protegido de la luz

Fórmula:

Cada vial contiene 75 mg de Luspatercept.

Luego de la reconstitución, cada mL de solución contiene 50 mg de Luspatercept.

Excipientes: ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio, polisorbato 80, sacarosa, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

Leer el prospecto antes de usar

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°

Venta bajo receta archivada. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. Del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica.

Fabricado por: Patheon Italia S.p.A; Viale G.B. Stucchi 110, Monza, 20900, Italia.

Acondicionado por Sharp Packaging Solutions, Klöcknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel, Bélgica.

Lote:

Vto.:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: ROTULOS REBLOZYL

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.13 15:09:27 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.12.13 15:09:28 -03:00

Buenos Aires, 07 DE FEBRERO DE 2023.-

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
DISPOSICIÓN N° 877
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N°

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),
CERTIFICADO N° 59834
certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales
(REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BRISTOL-MYERS SQUIBB CO..

Representante en el país: BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: REBLOZYL®

Nombre Genérico (IFA/s): LUSPATERCEPT

Concentración: 25 MG

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

**Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o
porcentual:**

Principio/s Activo/s Nombre Común	Contenido	Unidad de medida
Luspatercept	25	mg

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
C.O.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Ácido cítrico monohidrato	0,085	mg
Citrato trisódico dihidrato	1,35	mg
Polisorbato 80	0,10	mg
Sacarosa	45	mg
Ácido clorhídrico /hidróxido de sodio	c.s.p.	pH

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:
BIOTECNOLÓGICO

Envases/s primario/s-Presentaciones: VIAL DE VIDRIO TRANSPARENTE DE BOROSILICATO TIPO I, CON RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA TOPLYO®; TAPÓN DE CAUCHO DE BROMOBUTILO RECUBIERTO CON FLUOROTEC®; Y SELLO FLIP-OFF DE ALUMINIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON 1 VIAL.

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: CONSERVAR LOS VIALES REFRIGERADOS ENTRE 2°C Y 8°C EN LA CAJA ORIGINAL PARA PROTEGERLOS DE LA LUZ. NO CONGELAR.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía de administración: SUBCUTÁNEA

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s:

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
C.O.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

- BETA-TALASEMIA: TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN PACIENTES ADULTOS CON BETA-TALASEMIA QUE REQUIEREN TRANSFUSIONES REGULARES DE GLÓBULOS ROJOS (RBC, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS).
- SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO O NEOPLASIA MIELODISPLÁSICA/MIELOPROLIFERATIVA CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO Y ANEMIA ASOCIADA A TROMBOCITOSIS: TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN LA QUE FALLA UN AGENTE ESTIMULANTE DE LA ERITROPOYESIS Y QUE REQUIERE 2 O MÁS UNIDADES DE GLÓBULOS ROJOS DURANTE 8 SEMANAS EN PACIENTES ADULTOS CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE RIESGO MUY BAJO A INTERMEDIO CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO (MDS-RS, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS) O CON NEOPLASIA MIELODISPLÁSICA /MIELOPROLIFERATIVA CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO Y TROMBOCITOSIS (MDS/MPN-RS-T, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS).

3. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

- **BIOGEN MA INC. 5000.** Davis Dr, Research Triangle Park, North Carolina, 27709, Estados Unidos. Elaboración, control de calidad y almacenamiento del Ingrediente Farmacéutico Activo.
- **PATHEON ITALIA S.p.A.** - Viale G.B. Stucchi 110, Monza, 20900, Italia. Elaboración, control de calidad y almacenamiento del Producto Terminado.
- **SHARP PACKAGING SOLUTIONS** - Klöcknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel, Bélgica. Acondicionamiento secundario.
- **CELGENE DISTRIBUTION B.V.** Oreliuslaan 1000, 3528 BD, Utrecht, Países Bajos. Liberación del Ingrediente Farmacéutico Activo y del Producto Terminado.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

- **BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.** Álvaro Barros 1113, Luis Guillón, Provincia de Buenos Aires: Importación, Control De Calidad Local y Liberación de Lote Local

Nombre comercial: REBLOZYL®

Nombre Genérico (IFA/s): LUSPATERCEPT

Concentración: 75 MG

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Principio/s Activo/s Nombre Común	Contenido	Unidad de medida
Luspatercept	75	mg
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Ácido cítrico monohidrato	0,254	mg
Citrato trisódico dihidrato	4,06	mg
Polisorbato 80	0,30	mg
Sacarosa	135	mg
Ácido clorhídrico /hidróxido de sodio	c.s.p.	pH

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:
BIOTECNOLÓGICO

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Envases/s primario/s-Presentaciones: VIAL DE VIDRIO TRANSPARENTE DE BOROSILICATO TIPO I, CON RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA TOPLYO®; TAPÓN DE CAUCHO DE BROMOBUTILO RECUBIERTO CON FLUOROTEC®; Y SELLO FLIP-OFF DE ALUMINIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON 1 VIAL.

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: CONSERVAR LOS VIALES REFRIGERADOS ENTRE 2 °C Y 8 °C EN LA CAJA ORIGINAL PARA PROTEGERLOS DE LA LUZ. NO CONGELAR.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía de administración: SUBCUTÁNEA

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s:

- BETA-TALASEMIA: TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN PACIENTES ADULTOS CON BETA-TALASEMIA QUE REQUIEREN TRANSFUSIONES REGULARES DE GLÓBULOS ROJOS (RBC, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS).
- SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO O NEOPLASIA MIELODISPLÁSICA/MIELOPROLIFERATIVA CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO Y ANEMIA ASOCIADA A TROMBOCITOSIS: TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN LA QUE FALLA UN AGENTE ESTIMULANTE DE LA ERITROPOYESIS Y QUE REQUIERE 2 O MÁS UNIDADES DE GLÓBULOS ROJOS DURANTE 8 SEMANAS EN PACIENTES ADULTOS CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE RIESGO MUY BAJO A INTERMEDIO CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO (MDS-RS, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS) O CON

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central

Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina

Alsina 665/671, CABA

Sede INAME

Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL

Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos

Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza

Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba

Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres

Ruta Nacional 117, km.10,
C.O.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas

Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé

Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

NEOPLASIA MIELODISPLÁSICA /MIELOPROLIFERATIVA CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO Y TROMBOCITOSIS (MDS/MPN-RS-T, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS).

3. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

- **BIOGEN MA INC. 5000.** Davis Dr, Research Triangle Park, North Carolina, 27709, Estados Unidos. Elaboración, control de calidad y almacenamiento del Ingrediente Farmacéutico Activo.
- **PATHEON ITALIA S.p.A.** - Viale G.B. Stucchi 110, Monza, 20900, Italia. Elaboración, control de calidad y almacenamiento del Producto Terminado.
- **SHARP PACKAGING SOLUTIONS** - Klöcknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel, Bélgica. Acondicionamiento secundario.
- **CELGENE DISTRIBUTION B.V.** Oreliuslaan 1000, 3528 BD, Utrecht, Países Bajos. Liberación del Ingrediente Farmacéutico Activo y del Producto Terminado.
- **BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.** Álvaro Barros 1113, Luis Guillón, Provincia de Buenos Aires: Importación, Control De Calidad Local y Liberación de Lote Local

El presente certificado tendrá una validez de 5 (cinco) años a partir de la fecha de la disposición autorizante.

Expediente N° 1-0047-2002-000149-21-6



ROSSI Marina
Alejandra
CUIL 27171728539

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé



Ministerio de Salud
Argentina



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: CERTIFIC 877 BIOL

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.28 20:34:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.28 20:34:25 -03:00