GUIDE DE TRAITEMENT
PAR REBLOZYL[MD]

DÉCOUVREZ REBLOZYL

Le premier et le seul agent de maturation érythroïde indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante des transfusions qui est attribuable à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible à intermédiaire*.

REBLOZYL (luspatercept pour injection) est indiqué pour[1]:

- le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante des transfusions attribuable à un SMD de risque très faible à intermédiaire qui n'ont pas été traités précédemment par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE).
- le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante des transfusions qui nécessitent au moins deux unités de globules rouges sur une période de 8 semaines, attribuable à un SMD de risque très faible à intermédiaire avec sidéroblastes en couronne qui ont échoué un traitement à base d'érythropoïétine ou dont le traitement à base d'érythropoïétine ne leur convient pas.

REBLOZYL est un agent de maturation érythroïde. Il n'est pas indiqué comme substitut aux transfusions de globules rouges chez les patients qui nécessitent une correction immédiate de l'anémie[1].

VISITEZ
REBLOZYL.ca
POUR EN SAVOIR PLUS

Pr Reblozyl[MD]
luspatercept pour injection

*La portée clinique de cette comparaison est inconnue.

TABLE DES **MATIÈRES**

Mécanisme pathologique et mode d'action

Mécanisme pathologique 03

Mode d'action 04

Essai MEDALIST

Méthodologie de l'étude 05

Caractéristiques de base 06

Innocuité

Effets indésirables 08

Arrêt du traitement et modification de la dose 10

Anomalies sélectionnées 11

Posologie

Recommandation posologique 12

Reconstitution

Reconstitution de REBLOZYL 16

Directives pour la reconstitution 17

Administration

Calcul et administration d'une dose 18

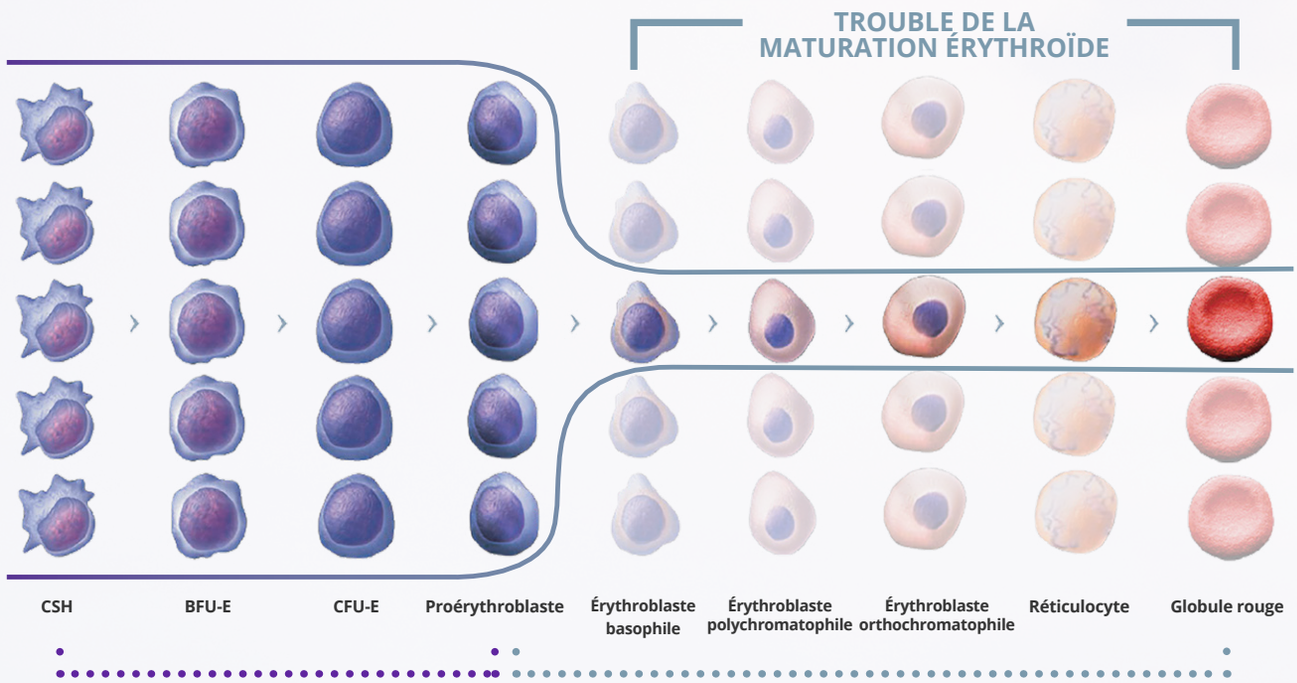
Administration sous-cutanée de REBLOZYL 19

ENTREPOSAGE

Entreposage de REBLOZYL 20

Pr Reblozyl MD
luspatercept pour injection

UN TROUBLE DE LA MATURATION ÉRYTHROÏDE CONTRIBUE À L'INEFFICACITÉ DE L'ÉRYTHROPOÏÈSE, **ENTRAÎNANT UNE FAIBLE PRODUCTION DE GLOBULES ROUGES ET UNE ANÉMIE**[2]



Érythropoïèse précoce[3]

L'érythropoïétine endogène régule la prolifération

Érythropoïèse tardive[4,5]

Sélectionner les ligands de la superfamille des TGF-β aide à réguler la maturation

Les TGF-β, une superfamille qui transmet des signaux au moyen des SMAD2/3, sont anormalement nombreux dans le cas de maladies caractérisées par une érythropoïèse inefficace, ce qui entraîne une maturation des érythrocytes des globules rouges.

D'après Lodish *et al.*, 2010; Fortunel *et al.*, 2000; Suragani *et al.*, 2014.

Le SMD-SC est classé comme un SMD à faible risque qui se caractérise souvent par une érythropoïèse inefficace[6,7,11]

- La caractéristique distinctive du SMD-SC est la présence de **sidéroblastes en couronne.**
  - Il s'agit d'érythroblastes dans la moelle osseuse caractérisés par des mitochondries riches en fer autour du noyau[8].

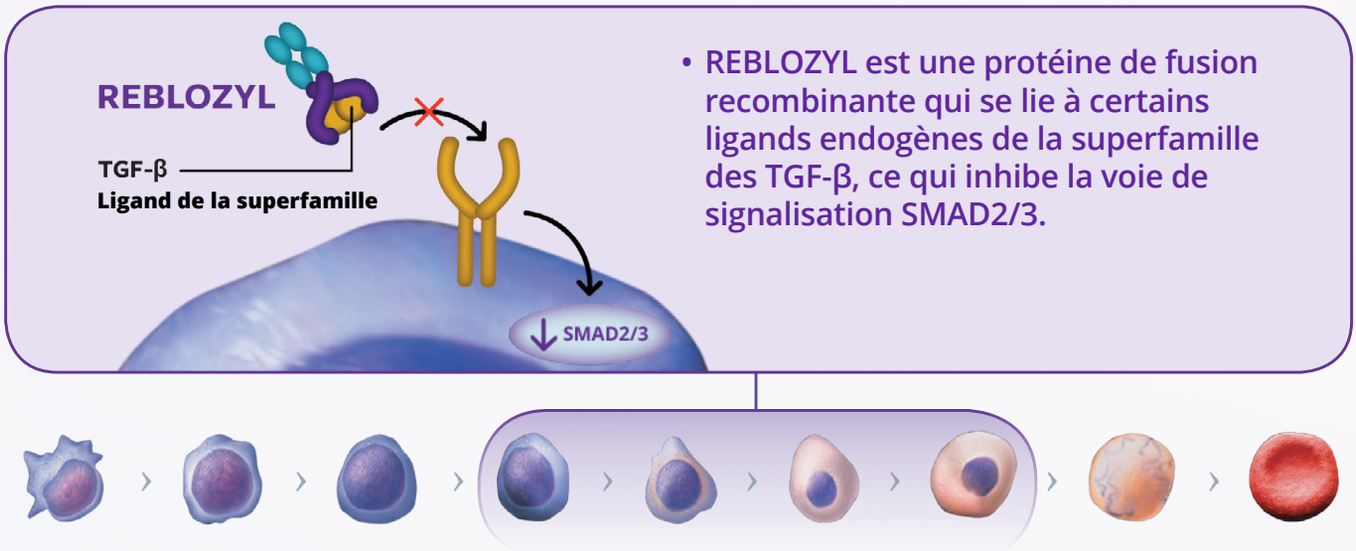
BFU-E : Cellule de la lignée érythroïde formant de grandes colonies; CFU-E : Unité formant des colonies de la lignée érythroïde;
CSH : Cellule souche hématopoïétique; SMD-SC : SMD avec sidéroblastes en couronne; TGF-β : Facteur de croissance transformant bêta.

Pr Reblozyl MD
luspatercept pour injection

DÉCOUVREZ REBLOZYL

Le premier et le seul agent de maturation érythroïde indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante des transfusions qui est attribuable à un SMD de risque très faible à intermédiaire.*

DESCRIPTION PLUS DÉTAILLÉE DU MODE D'ACTION DE REBLOZYL D'APRÈS LES RÉSULTATS D'ÉTUDES PRÉCLINIQUES MENÉES CHEZ LA SOURIS[1†]



- REBLOZYL est une protéine de fusion recombinante qui se lie à certains ligands endogènes de la superfamille des TGF-β, ce qui inhibe la voie de signalisation SMAD2/3.

REBLOZYL a favorisé la maturation des érythrocytes
par la différenciation des précurseurs des érythroïdes au stade avancé (normoblastes)

D'après la monographie de REBLOZYL.

TGF-β : Facteur de croissance transformant bêta.
* La portée clinique de cette comparaison est inconnue.
† La portée clinique est inconnue.

Pr Reblozyl MD
luspatercept pour injection

REBLOZYL A ÉTÉ **ÉTUDIÉ À LA PHASE III** DE L'ÉTUDE MEDALIST, UN ESSAI À RÉPARTITION ALÉATOIRE, À DOUBLE INSU ET CONTRÔLÉ PAR PLACEBO[1,9,10]

POPULATION DE PATIENTS (N = 229)

Principaux critères d'inclusion :

- Adultes (≥ 18 ans)
- SMD à risque IPSS-R très faible, faible ou intermédiaire
- < 5 % de blastes dans la moelle osseuse
- Présence de sidéroblastes en couronne
  - ≥ 15 % de sidéroblastes en couronne ou ≥ 5 % de sidéroblastes en couronne avec mutation du gène *SF3B1*
- Avoir reçu une charge transfusionnelle de globules rouges, à raison de 2 unités pendant 8 semaines au cours de la période de 16 semaines précédant la répartition
- Avoir déjà reçu un traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) ou être peu susceptible de répondre au traitement par un ASE avec de l'érythropoïétine sérique (EPO) (> 200 U/L).

Principaux critères d'exclusion :

- SMD associé à une délétion 5q (del 5q)
- Numération des globules blancs ≥ 13 x 10^9/L
- Numération des neutrophiles < 0,5 x 10^9/L
- Numération plaquettaire < 50 x 10^9/L
- Utilisation préalable d'un agent modificateur de la maladie pour le traitement du SMD

Répartition aléatoire
2:1

REBLOZYL + MSS

REBLOZYL à 1 mg/kg par voie SC toutes les 3 semaines + MSS pendant 48 semaines (n = 153)

Placebo + MSS

Placebo par voie SC toutes les 3 semaines + MSS pendant 48 semaines (n = 76)

Tous les patients étaient admissibles à recevoir les MSS au besoin, y compris :

- des transfusions de globules rouges;
- des agents chélateurs du fer;
- des antibiotiques, des antiviraux et des antifongiques;
- un soutien nutritionnel.

D'après la monographie de REBLOZYL et Fenaux, *et al*. (2020).

IPSS-R : *International Prognostic Scoring System-Revised* (score pronostique international révisé).
MSS : meilleurs soins de soutien.

Pr Reblozyl MD
luspatercept pour injection

L'ESSAI MEDALIST A PORTÉ SUR DES PATIENTS PRÉSENTANT DES SMD **DE RISQUE TRÈS FAIBLE À INTERMÉDIAIRE** AVEC SIDÉROBLASTES EN COURONNE[1]

Caractéristiques démographiques et pathologiques de base des patients de la phase III de l'essai MEDALIST

Caractéristique de la maladie	REBLOZYL (n = 153)	Placebo (n = 76)
Âge médian (années) (min., max.)	71 (40; 95)	72 (26; 91)
Catégories d'âge, n (%)		
Moins de 64 ans	29 (19,0)	16 (21,1)
Entre 65 à 74 ans	72 (47,1)	29 (38,2)
75 ans et plus	52 (34,0)	31 (40,8)
Délai précédant le diagnostic initial de SMD* (mois)		
Moyenne (É.-T.)	57,8 (56,6)	52,7 (42,3)
Médiane (min., max.)	44,0 (3; 421)	36,1 (4; 193)
Catégories d'EPO sérique (U/L)[†], n (%)		
Moins de 100	51 (33,3)	31 (40,8)
De 100 à moins de 200	37 (24,2)	19 (25,0)
De 200 à 500	43 (28,1)	15 (19,7)
Plus de 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Données manquantes	1 (0,7)	0 (0,0)
Hémoglobine (g/L)		
Moyenne (É.-T.)	7,7 (0,8)	7,7 (0,8)
Médiane (min., max.)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
Sidéroblastes en couronne, n (%)		
≥ 15 %	153 (100,0)	76 (100,0)
Classification SMD[‡], n (%)		
SMD avec anémie réfractaire	7 (4,6)	2 (2,6)
SMD avec CRDM-SC	145 (94,8)	74 (97,4)
Autres[§]	1 (0,7)	0 (0,0)

Pr Reblozyl MD
luspatercept pour injection

Caractéristique de la maladie	REBLOZYL (n = 153)	Placebo (n = 76)
Catégorie de risque selon l'IPSS-R, n (%)		
Très faible	18 (11,8)	6 (7,9)
Faible	109 (71,2)	57 (75,0)
Intermédiaire	25 (16,3)	13 (17,1)
Élevé	1 (0,7)	0 (0,0)
***SF3B1*, n (%)**		
Muté	141 (92,2)	65 (85,5)
Non muté	12 (7,8)	10 (13,2)
Données manquantes	0 (0,0)	1 (1,3)
Indice fonctionnel ECOG, n (%)		
0	54 (35,3)	33 (43,4)
1	91 (59,5)	32 (42,1)
2	8 (5,2)	11 (14,5)
Catégories de transfusions de globules rouges/8 semaines sur une période de 16 semaines, n (%)		
≥ 6 unités	66 (43,1)	33 (43,4)
< 6 unités	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 et < 6 unités	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 unités	46 (30,1)	20 (26,3)
Antécédents d'agents stimulants érythroïdes, n (%)	148 (96,7)	70 (92,1)

D'après la monographie de REBLOZYL.

Caractéristiques de la population de patients[1]

- 62,9 % des patients étaient de sexe masculin, et 69 % étaient de race blanche
- La race de 29,7 % des patients n'a pas été déclarée

ARSC : Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne; CRDM-SC : Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée et sidéroblastes en couronne;
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; É.-T. : Écart-type; IPSS-R : *International Prognostic Scoring System-Revised* (score pronostique international révisé).
* Le temps écoulé depuis le diagnostic initial de SMD était défini comme le nombre d'années entre la date du diagnostic initial et la date du consentement éclairé.
† L'EPO de base était définie comme la plus haute valeur d'EPO dans les 35 jours précédant la première dose du médicament à l'étude.
‡ Selon les critères de 2008 de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).
§ SMD-SC et dysplasie multilignée diagnostiqués localement.

Pr Reblozyl MD
luspatercept pour injection

EFFETS **INDÉSIRABLES**[1]

- Les EIT pendant l'essai MEDALIST reflétaient une durée médiane de traitement de 49,0 semaines (plage de 6 à 114 semaines) pour le groupe REBLOZYL comparativement à 24,0 semaines (plage de 7 à 89 semaines) pour le groupe placebo.

Tous les EIT observés chez ≥ 5 % des patients traités par REBLOZYL et les EIT de grade 3 ou 4 observés chez ≥ 1 % des patients traités par REBLOZYL[1]*†

Classe de système organique / terme privilégié	REBLOZYL N = 153		Placebo N = 76	
	Tous les grades confondus n (%)	Grades 3 et 4‡ n (%)	Tous les grades confondus n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe				
Vertiges et vertiges de position	9 (6)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	34 (22)	0 (0)	7 (9)	0 (0)
Nausée‡	31 (20)	1 (1)	6 (8)	0 (0)
Constipation	17 (11)	0 (0)	7 (9)	0 (0)
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fatigue§	70 (46)	11 (7)	19 (25)	2 (3)
Infections et infestations				
Bronchite‡	17 (11)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Infection des voies urinaires‡	17 (11)	2 (1)	4 (5)	3 (4)
Infection des voies respiratoires supérieures	15 (10)	1 (1)	3 (4)	0 (0)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	12 (8)	0 (0)	4 (5)	0 (0)
Grippe	10 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Épreuves de laboratoire				
Élévation du taux d'alanine aminotransférase	9 (6)	3 (2)	3 (4)	0 (0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				

Pr Reblozyl MD
luspatercept pour injection

Classe de système organique / terme privilégié	REBLOZYL N = 153		Placebo N = 76	
	Tous les grades confondus n (%)	Grades 3 et 4‡ n (%)	Tous les grades confondus n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Diminution de l'appétit	10 (6)	0 (0)	3 (4)	0 (0)
Hyperglycémie	8 (5)	0 (0)	3 (4)	1 (1)
Troubles de l'appareil musculosquelettique et des tissus conjonctifs				
Dorsalgie‡	29 (19)	3 (2)	5 (7)	0 (0)
Myalgie	13 (8)	1 (1)	5 (7)	2 (3)
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	30 (20)	0 (0)	4 (5)	0 (0)
Céphalées	24 (16)	1 (1)	5 (7)	0 (0)
Syncope/présyncope	10 (7)	7 (5)	1 (1)	1 (1)
Troubles rénaux et urinaires				
Insuffisance rénale‡||	11 (7)	4 (3)	2 (3)	1 (1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux	27 (18)	0 (0)	10 (13)	0 (0)
Dyspnée‡	23 (15)	1 (1)	5 (7)	0 (0)
Troubles vasculaires				
Hypertension¶	13 (9)	5 (3)	7 (9)	3 (4)

D'après la monographie de REBLOZYL.

- Des EIT graves sont survenus chez 31,4 % des patients traités par REBLOZYL et 30,3 % des patients ayant reçu le placebo[1].
- Les EIT graves déclarés chez ≥ 1 % des patients traités par REBLOZYL comprennent les effets suivants[1]:
  - Pneumonie
  - Infection des voies urinaires
  - Évolution vers une LMA
  - Dorsalgie
  - Syncope
  - Septicémie
  - Carcinome basocellulaire
  - Insuffisance cardiaque
  - Angine de poitrine
  - Bloc auriculo-ventriculaire
  - Fracture du fémur
  - Anémie
  - Lésion rénale aiguë

EIT : Effet indésirable en traitement; LMA : leucémie myéloïde aiguë.
* Les EIT de grade 3 ou 4 inclus ont une fréquence ≥ 1 % plus grande que le placebo.
† Les EIT sont inclus sans égard au lien de causalité.
‡ Au moins un de ces effets a été signalé comme grave.
§ Le terme regroupe : fatigue et asthénie.
|| Le terme regroupe : insuffisance rénale, lésion rénale aiguë, maladie rénale chronique.
¶ Le terme regroupe : hypertension essentielle, hypertension et crise hypertensive.

Pr Reblozyl MD
luspatercept pour injection

REBLOZYL A UN **PROFIL D'INNOCUITÉ DÉMONTRÉ**

Arrêts du traitement et modifications de la dose en raison d'effets indésirables[1]

8,5 % REBLOZYL (C.) **7,9 %** PLACEBO

Arrêts dus à un effet indésirable

Les effets indésirables ayant mené le plus fréquemment à l'arrêt du traitement par REBLOZYL étaient l'évolution vers une LMA (1,3 %), la fatigue (1,3 %), et une septicémie (1,3 %).

15 % REBLOZYL (C.) **5,3 %** PLACEBO

Report ou interruption de la dose en raison d'un effet indésirable

Les effets indésirables ayant mené le plus fréquemment au report d'une dose ou à l'interruption du traitement chez les patients traités par REBLOZYL étaient une infection des voies urinaires (1,3 %), une augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (1,3 %), une neutropénie (1,3 %) et une faiblesse musculaire (1,3 %).

4,6 % REBLOZYL (C.) **0 %** PLACEBO

Réduction de la dose en raison d'un effet indésirable

Les effets indésirables ayant mené à une réduction de la dose, éprouvés par un seul patient chacun, étaient les suivants : asthénie, fatigue, dorsalgie, myalgie, neutropénie, vomissements, et augmentation du taux d'aminotransférase.

D'après la monographie de REBLOZYL.

CERTAINES ANOMALIES DE LABORATOIRE SIGNALÉES DANS **L'ESSAI MEDALIST**[1]

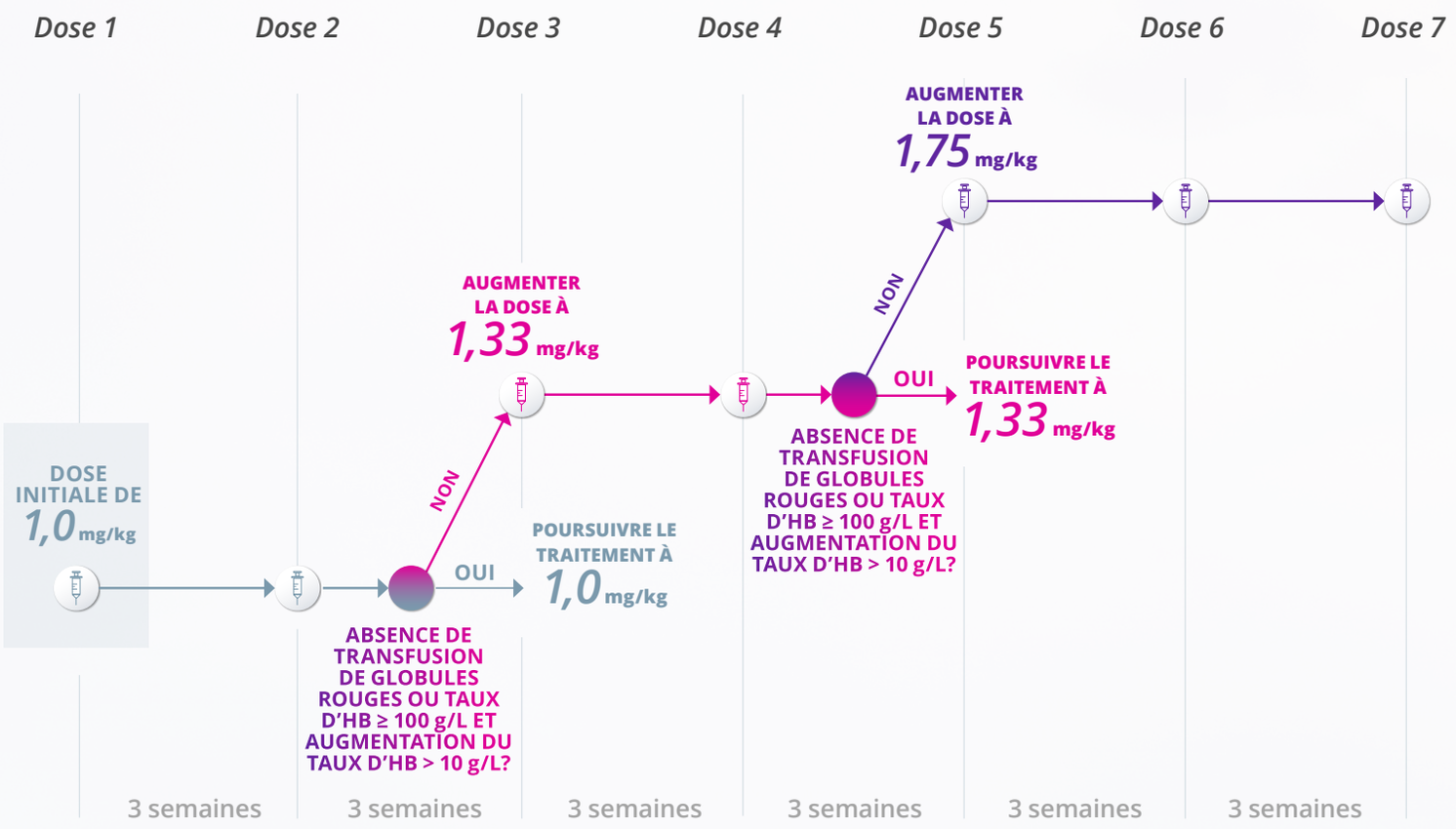
Variation des valeurs de laboratoire	**REBLOZYL** N = 153 n (%)	**Placebo** N = 76 n (%)
ALT ≥ 3 x LSN	23 (15)	6 (8)
AST ≥ 3 x LSN	11 (7)	0 (0)
PA ≥ 2 x LSN	2 (1)	1 (2)
Bilirubine totale ≥ 2 x ULN	13 (8)	9 (12)
Bilirubine directe ≥ 2 x ULN	2 (1)	0 (0)
Clairance de la créatinine < 0,5 fois le taux initial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

D'après la monographie de REBLOZYL.

ALT : Alanine aminotransférase; AST : Aspartate aminotransférase; LSN : Limite supérieure de la normale; PA : Phosphate alcalin.

RECOMMANDATIONS SUR **L'AJUSTEMENT DE LA DOSE**

Envisager une augmentation de la dose en cas de réponse insuffisante après l'instauration du traitement



- La dose de REBLOZYL peut être augmentée si le patient reçoit encore des transfusions de globules rouges ou s'il ne présente pas un taux d'Hb ≥ 100 g/L et que l'augmentation du taux d'Hb est < 10 g/L après au moins 2 doses consécutives (6 semaines).
- Ne pas augmenter la dose plus souvent que toutes les 6 semaines.
- Ne pas dépasser la dose maximale de 1,75 mg/kg.

ARRÊTER LE TRAITEMENT

Si, en l'absence d'autres causes, aucune réponse* n'est obtenue après 9 semaines de traitement (3 doses) à la dose de 1,75 mg/kg ou si une toxicité inacceptable survient à tout moment.

Hb : hémoglobine.
* Définie comme une réduction de la charge transfusionnelle, sans augmentation du taux d'hémoglobine par rapport aux valeurs initiales.

RECOMMANDATIONS SUR **L'AJUSTEMENT DE LA DOSE**

Évaluer le taux d'hémoglobine (Hb) et examiner les résultats avant chaque administration[1].

- Administrer aux patients la dose initiale recommandée de 1 mg/kg par voie sous-cutanée (SC) une fois toutes les 3 semaines.
- Si une transfusion de globules rouges a eu lieu avant l'administration, le taux d'Hb préalable à la transfusion doit être pris en considération pour déterminer la posologie.
- Si le taux d'Hb précédant l'administration est supérieur ou égal à 115 g/L et s'il n'est pas influencé par une transfusion récente, retarder l'administration jusqu'à ce que le taux d'Hb soit inférieur ou égal à 110 g/L.

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

Considérations posologiques[1]

- Les données cliniques chez les patients présentant une insuffisance rénale grave sont limitées (DFGe < 30 mL/min/1,73 m^2) et par conséquent aucune recommandation posologique n'est disponible. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (légère [DFGe de 60 à 89 mL/min/1.73 m^2]; modérée [DFGe de 30 à 59 mL/min/1.73 m^2]). Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m^2).
- Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à grave (c'est-à-dire présentant un taux élevé de bilirubine [de 4 à 246 µmol/L], et un taux d'ALT ou d'AST jusqu'à 3 fois la LSN). Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles pour les patients présentant un taux d'AST ou d'ALT ≥ 3 x LSN.
- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les personnes âgées (≥ 65 ans et plus).
- Arrêter le traitement par REBLOZYL en cas d'apparition de masses HEM provoquant des complications graves.

D'après la monographie de REBLOZYL.

ALT : Alanine aminotransférase; AST : Aspartate aminotransférase;
DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé; LSN : Limite supérieure de la normale.

Réduire la dose s'il y a une augmentation du taux d'Hb > 20 g/L dans les 3 semaines, et en l'absence de transfusion.

RECOMMANDATIONS SUR LA POSOLOGIE DE REBLOZYL EN CAS DE SMD	
Dose actuelle	**Recommandation posologique**
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,0 mg/kg
1,0 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg
0,6 mg/kg	Arrêter le REBLOZYL

D'après la monographie de REBLOZYL.

Hb : Hémoglobine.
SMD : Syndrome myélodysplasique.

Modifier la posologie de REBLOZYL pour prendre en charge les réactions indésirables.

Réactions indésirables*	Modifications de la dose
Toute réaction indésirable de grade 2	Retarder la dose jusqu'à ce qu'elle ait diminué au grade ≤ 1
Grade 3 ou 4	
Réactions d'hypersensibilité	Arrêter le REBLOZYL
Leucocytose† ou tumeur maligne hématologique soupçonnée	Retarder la dose jusqu'à ce qu'elle ait diminué au grade ≤ 1; arrêter le traitement si la tumeur maligne hématologique est confirmée
Autres réactions indésirables	Retarder la dose jusqu'à ce qu'elle ait diminué au grade ≤ 1

D'après la monographie de REBLOZYL.

NCI-CTCAE : *National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events*.
* Grades selon les critères NCI-CTCAE ou, en l'absence de définition, grade 1 : intensité légère, grade 2 : intensité modérée, grade 3 : intensité grave et grade 4 : potentiellement mortelle.
† La leucocytose est définie par > 100 000 globules blancs/µL.

RECONSTITUTION DE REBLOZYL

REBLOZYL doit être reconstitué et administré par un professionnel de la santé[1]

OFFERT EN 2 CONCENTRATIONS ET PRÉSENTÉ DANS UN FLACON À USAGE UNIQUE POUR RECONSTITUTION

VOLUMES DE RECONSTITUTION

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

D'après la monographie de REBLOZYL.

Les professionnels de la santé doivent effectuer la reconstitution[1] :

- Seulement avec de l'eau stérile pour injection, USP;
- Avec le nombre de flacons de REBLOZYL requis pour obtenir la dose appropriée en fonction du poids du patient;
- En utilisant une seringue dotée de graduations appropriées pour la reconstitution afin d'obtenir une dose précise.

DIRECTIVES POUR LA RECONSTITUTION DE REBLOZYL

Suivre les étapes suivantes pour la reconstitution adéquate de REBLOZYL[1].

1 **Reconstituer avec de l'eau stérile pour injection (USP)** en utilisant les volumes de reconstitution décrits dans le tableau de la page 16 et en dirigeant le jet directement vers la poudre lyophilisée. Laisser reposer pendant 1 minute.

2 **Jeter l'aiguille et la seringue utilisées pour la reconstitution.** L'aiguille et la seringue utilisées pour la reconstitution ne doivent pas servir à l'injection sous-cutanée.

3 **Mélanger et laisser reposer.** Faire tourner délicatement le flacon pendant 30 secondes. Cesser de remuer le flacon et le laisser reposer en position verticale pendant 30 secondes.

4 **Inspecter.** Inspecter le contenu du flacon à la recherche de toute particule non dissoute dans la solution. S'il reste de la poudre non dissoute, répéter l'étape 3 jusqu'à dissolution complète.

5 **Mélanger et laisser reposer.** Inverser le flacon et le faire tourner délicatement en position inversée pendant 30 secondes. Remettre le flacon à l'endroit et le laisser reposer pendant 30 secondes.

6 **Répéter.** Répéter l'étape 5 sept autres fois pour assurer la reconstitution complète du produit sur les côtés du flacon.

7 **Inspecter.** Il faut toujours inspecter visuellement les médicaments parentéraux avant leur administration pour déceler la présence de particules ou d'un changement de couleur, lorsque la solution et le contenant le permettent. REBLOZYL est une solution incolore à légèrement jaune, translucide à légèrement opalescente, exempte de particules étrangères. Ne pas l'utiliser si du produit non dissous ou des particules étrangères sont observés.

8 **Entreposage.** Si la solution reconstituée n'est pas utilisée immédiatement :

- Conserver à la température ambiante, de 20 °C à 25 °C, dans le flacon d'origine pendant une période maximale de 8 heures. Jeter la solution si elle n'est pas utilisée dans les 8 heures suivant la reconstitution.
- Autrement, conserver au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C dans le flacon d'origine pendant une période maximale de 24 heures. Retirer du réfrigérateur de 15 à 30 minutes avant l'injection pour permettre à la solution d'atteindre la température ambiante, afin que l'injection soit moins incommodante. Jeter la solution si elle n'est pas utilisée dans les 24 heures suivant la reconstitution.
- **Ne pas congeler la solution reconstituée.**

D'après la monographie de REBLOZYL.

CALCUL D'UNE DOSE À ADMINISTRER À VOTRE PATIENT

Exemple de calcul d'une dose de REBLOZYL à administrer par voie sous-cutanée

- Homme adulte typique, âgé de 30 ans et pesant 197 lb (89 kg)
- 1 mg de REBLOZYL par 1 kg = dose initiale de 89 mg
- Taux d'Hb de 100 g/L

VOLUME TOTAL DE SOLUTION RECONSTITUÉE À 50 MG/ML NÉCESSAIRE POUR ADMINISTRER UNE DOSE DE 89 MG : 1,78 ML

Nombre de flacons	REBLOZYL	Concentration après la reconstitution	Volume de solution nécessaire pour l'administration	Milligrammes en solution
1	Flacon de 75 mg	75 mg/1,5 mL (50 mg/mL)	Utiliser 1,5 mL	75 mg
1	Flacon de 25 mg	25 mg/0,5 mL (50 mg/mL)	Utiliser 0,28 mL	14 mg
			Le volume total nécessaire est 1,78 mL	**89 mg**

Les doses nécessitant des volumes de solution reconstituée supérieurs à 1,2 mL doivent être fractionnées en seringues de volume semblable, et administrées à différents endroits (bras, cuisse et/ou abdomen).

1re injection :
0,89 mL – bras

2e injection :
0,89 mL – cuisse ou abdomen

ADMINISTRATION DE REBLOZYL

- Avant l'injection, laisser la solution atteindre la température ambiante, afin que l'injection soit moins incommodante[1].

Étape 1 Vérifier que la dose convient au patient

- Calculer le volume de dosage total exact de la solution à 50 mg/mL requis pour le patient conformément au tableau de la page 16.

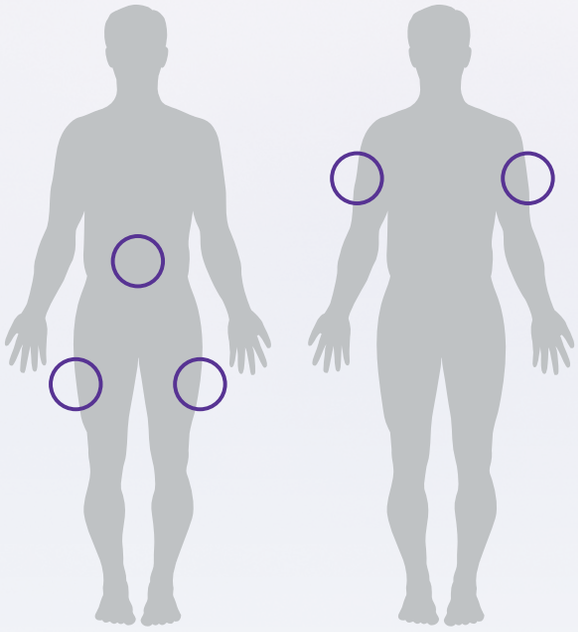
Étape 2 Planification et préparation avant l'injection

- À l'aide d'une seringue, prélever lentement le volume de solution reconstituée de REBLOZYL à partir du ou des flacons à dose unique.
- Diviser les doses nécessitant des volumes de solution reconstituée plus élevés (c.-à-d. > 1,2 mL) en injections distinctes de volume semblable et les administrer à différents endroits.

Étape 3 Effectuer l'administration sous-cutanée[1]

- Si plusieurs injections sont requises, utiliser une nouvelle seringue et une nouvelle aiguille pour chaque injection sous-cutanée.
- Administrer l'injection par voie sous-cutanée dans le haut du bras, la cuisse et/ou l'abdomen.

REMARQUE : Jeter toute portion inutilisée. Ne pas combiner les portions inutilisées provenant des flacons. Ne pas administrer plus d'une dose du même flacon. Ne pas mélanger avec d'autres médicaments[1].



D'après la monographie de REBLOZYL.

ENTREPOSAGE DE REBLOZYL

REBLOZYL doit être conservé au réfrigérateur[1].

ENTREPOSAGE D'UN FLACON NON RECONSTITUÉ

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

ENTREPOSAGE DE LA SOLUTION RECONSTITUÉE

- Si la solution reconstituée n'est pas utilisée immédiatement, la conserver à la température ambiante, de 20 °C à 25 °C, dans le flacon d'origine pendant une période maximale de 8 heures. Jeter la solution si elle n'est pas utilisée dans les 8 heures suivant la reconstitution.
- Autrement, conserver la solution reconstituée au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C dans le flacon d'origine pendant une période maximale de 24 heures.
  - Retirer du réfrigérateur de 15 à 30 minutes avant l'injection pour permettre à la solution d'atteindre la température ambiante, afin que l'injection soit moins incommodante.
  - Jeter la solution si elle n'est pas utilisée dans les 24 heures suivant la reconstitution.
- Ne pas congeler la solution reconstituée.

UTILISATION CLINIQUE :

Enfants (< 18 ans) : L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Personnes âgées (> 65 ans) : On n'a observé aucune différence au chapitre de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients plus âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes, par rapport au placebo.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES :

- Masses hématopoïétiques extramédullaires (HEM) : non recommandé chez les patients ayant besoin d'un traitement pour enrayer la croissance des masses HEM.
- Hypertension : Mesurer la tension artérielle avant chaque administration.
- Événements thromboemboliques (ÉTE), y compris thrombose veineuse profonde, embolies pulmonaires et accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques.
- Surveillance et tests de laboratoire : Évaluer et examiner les taux d'Hb avant chaque administration de REBLOZYL.
- Femmes enceintes : Le médicament peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. On doit aviser les femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse pendant leur traitement par REBLOZYL. Il faut aussi aviser ces femmes d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant leur traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière dose.
- L'utilisation sécuritaire de REBLOZYL pendant l'allaitement n'a pas été établie.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS :

Veuillez consulter la monographie de REBLOZYL, pour consulter des renseignements importants sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie qui n'ont pas été présentés dans le présent document.

Vous pouvez aussi vous procurer la monographie du produit en téléphonant aux Affaires médicales : 1 866 463-6267.

DÉCOUVREZ REBLOZYL

REBLOZYL a favorisé la maturation des érythrocytes par la différenciation des précurseurs érythroïdes au stade avancé (normoblastes) chez la souris[1]*

- REBLOZYL se lie à certains ligands endogènes de la superfamille des TGF-β, ce qui inhibe la voie de signalisation des SMAD2/3.

Le profil d'innocuité de REBLOZYL a été évalué à la phase III de l'essai MEDALIST[1]

- Les EIT les plus courants chez les patients traités par REBLOZYL (≥ 10 % et fréquence ≥ 1 % par rapport au placebo) étaient les suivants : fatigue, diarrhée, asthénie, nausée, étourdissements, dorsalgie, toux, céphalées, dyspnée, infection des voies urinaires, bronchite, constipation.
- Des EIT graves sont survenus chez 31,4 % des patients traités par REBLOZYL et 30,3 % des patients ayant reçu le placebo.

La posologie initiale recommandée de REBLOZYL est de 1 mg/kg une fois toutes les 3 semaines par injection SC[1].

- Les doses de REBLOZYL peuvent être ajustées à la hausse selon la réponse individuelle au traitement.
- Arrêter le traitement par REBLOZYL si, en l'absence d'autres causes, aucune réponse† n'est obtenue après 9 semaines de traitement (3 doses) à la dose de 1,75 mg/kg ou si une toxicité inacceptable survient à tout moment.

VISITEZ
REBLOZYL.ca
POUR EN SAVOIR PLUS

EIT : Effet indésirable en traitement.
SC : Sous-cutanée.
TGF-β : Facteur de croissance transformant bêta.
* La portée clinique est inconnue.
† Définie comme une réduction de la charge transfusionnelle, sans augmentation du taux d'hémoglobine par rapport aux valeurs initiales.

RÉFÉRENCES : 1. Monographie de REBLOZYL. Bristol-Myers Squibb Canada. **2.** Liang R, Ghaffari S. Advances in understanding the mechanisms of erythropoiesis in homeostasis and disease. *Br J Haematol.* 2016;174:661-673. **3.** Lodish H, Flygare J, Chou S. From stem cell to erythroblast: Regulation of red cell production at multiple levels by multiple hormones. *IUBMB Life.* 2010;62:492-496. **4.** Fortunel NO, Hatzfeld A, Hatzfeld JA. Transforming growth factor-β: pleiotropic role in the regulation of hematopoiesis. *Blood.* 2000;96:2022-36. **5.** Suragani RNVS, Cadena SM, Cawley SM *et coll*. Transforming growth factor-β superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nat Med.* 2014;20:408-14. **6.** Camaschella C, Nai A. Ineffective erythropoiesis and regulation of iron status in iron loading anaemias. *Br J Haematol.* 2016;172:512-523. **7.** Patnaik MM, Tefferi A. Refractory Anemia with Ring Sideroblasts (RARS) and RARS with Thrombocytosis (RARS-T) – « 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management ». *Am J Hematol*. Avril 2019;94(4):475-488. **8.** Malcovati L, Cazzola M. Recent advances in the understanding of myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Br J Haematol*. Septembre 2016;174(6):847-58. **9.** Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ et coll. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2020;382:140-51. **10.** Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ et *coll*. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2020;382(Suppl.):140-51. **11.** Citation des NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) sur les syndromes myélodysplasiques (V.2.2020) avec l'autorisation du National Comprehensive Cancer Nertwork. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2020. Tous droits réservés. Consulté en avril 2021. Pour consulter la version la plus récente et la plus complète des lignes directrices, visitez NCCN.org.

REBLOZYL et le logo REBLOZYL sont des marques déposées de Celgene Corporation, utilisées sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.

© 2024 Bristol Myers Squibb Company

Bristol Myers Squibb[MD]

MEMBRE DE MÉDICAMENTS NOVATEURS CANADA

Pr Reblozyl[MD]
luspatercept pour injection

2007-CA-2400014F