

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Blenrep 70 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Blenrep 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Η μπελανταμάμπη μαφοντοτίνη είναι ένα σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου (ADC) που περιέχει μπελανταμάμπη, ένα αφοικοζυλιωμένο ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1k ειδικό για το αντιγόνο ωρίμανσης των B κυττάρων (BCMA), που παράγεται χρησιμοποιώντας τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κυτταρική σειρά θηλαστικών (Ωοθήκη κινεζικού κρητικού), το οποίο είναι συζευγμένο με μαλεϊμιδοκαπροϋλική μονομεθυλαυριστατίνη F (mcMMAF).

Blenrep 70 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 70 mg μπελανταμάμπης μαφοντοτίνης.

Μετά την ανασύσταση με 1,4 mL ύδατος για ενέσιμα, κάθε mL διαλύματος περιέχει 50 mg μπελανταμάμπης μαφοντοτίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 0,28 mg πολυσορβικού 80 ανά 1,4 mL διαλύματος προς αναρρόφηση.

Blenrep 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 100 mg μπελανταμάμπης μαφοντοτίνης

Μετά την ανασύσταση με 2 mL ύδατος για ενέσιμα, κάθε mL διαλύματος περιέχει 50 mg μπελανταμάμπης μαφοντοτίνης

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 0,4 mg πολυσορβικού 80 ανά 2 mL διαλύματος προς αναρρόφηση.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα).

Λυοφιλοποιημένη λευκή έως κίτρινη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Blenrep ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία του υποτροπιάζοντος ή ανθεκτικού πολλαπλού μυελώματος:

- σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία, και
- σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της λεναλιδομίδης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Blenrep ξεκινά και παρακολουθείται από ιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση του πολλαπλού μυελώματος.

Συνιστώμενη υποστηρικτική φροντίδα

Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική εξέταση (που περιλαμβάνει εξέταση της οπτικής οξύτητας και βιομικροσκοπικό έλεγχο) από οφθαλμίατρο πριν από κάθε μία από τις πρώτες 4 δόσεις της θεραπείας με Blenrep, καθώς και σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις στη συνέχεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Η χορήγηση του Blenrep θα πρέπει να συνεχίζεται σύμφωνα με το συνιστώμενο πρόγραμμα έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Το Blenrep χορηγείται σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες (βλ. Πίνακα 1). Για τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται μαζί με το Blenrep, ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1 και στην αντίστοιχη ισχύουσα Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Πίνακας 1: Συνιστώμενο πρόγραμμα αρχικής δόσης για το Blenrep σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες

Σχήμα συνδυασμού	Συνιστώμενο πρόγραμμα αρχικής δόσης
Μαζί με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (BVD) ^a (Διάρκεια κύκλου = 3 εβδομάδες)	2,5 mg/kg χορηγούμενα μία φορά κάθε 3 εβδομάδες
Μαζί με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (BPD) (Διάρκεια κύκλου = 4 εβδομάδες)	Κύκλος 1: 2,5 mg/kg χορηγούμενα μία φορά Κύκλος 2 και μετά: 1,9 mg/kg χορηγούμενα μία φορά κάθε 4 εβδομάδες

^a Η βορτεζομίμη και η δεξαμεθαζόνη χορηγούνται για τους πρώτους 8 κύκλους.

Εάν παραλειφθεί μία προγραμματισμένη δόση του Blenrep για άλλους λόγους εκτός από ανεπιθύμητες ενέργειες, συνιστάται η επανέναρξη του Blenrep με την έναρξη του επόμενου προγραμματισμένου κύκλου θεραπείας.

Εάν παραλειφθεί μια προγραμματισμένη δόση του Blenrep λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, συνιστάται η επανέναρξη του Blenrep με την έναρξη του επόμενου προγραμματισμένου κύκλου θεραπείας μετά την ανάρρωση από τις ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. Πίνακα 3).

Τροποποιήσεις της δόσης

Απαιτούνται τροποποιήσεις της δόσης για σχεδόν όλους τους ασθενείς για τη διαχείριση της ασφάλειας και της ανοχής. Τα επίπεδα μείωσης της δόσης για το Blenrep παρέχονται στον Πίνακα 2. Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών παρέχονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 2: Πρόγραμμα μείωσης δόσης για το Blenrep

	Συνδυασμός με βορτεζομίπη και δεξαμεθαζόνη	Συνδυασμός με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη
Συνιστώμενο πρόγραμμα αρχικής δόσης	2,5 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες	2,5 mg/kg μία φορά στον κύκλο 1 και στη συνέχεια 1,9 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες ξεκινώντας στον κύκλο 2
Μειωμένο επίπεδο δόσης 1	1,9 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες	1,9 mg/kg κάθε 8 εβδομάδες
Μειωμένο επίπεδο δόσης 2	ΔΕ ^a	1,4 mg/kg κάθε 8 εβδομάδες

ΔΕ = Δεν εφαρμόζεται.

^a Δεν υπάρχει μειωμένο επίπεδο δόσης 2.

Οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα οφθαλμικά συμβάματα βαθμολογήθηκαν με βάση τα ευρήματα οφθαλμολογικής εξέτασης, που περιλαμβάνουν συνδυασμό των ευρημάτων από εξέταση του κερατοειδούς και εξέταση βέλτιστης διορθωμένης οπτικής οξύτητας (BCVA). Τα ευρήματα της οφθαλμολογικής εξέτασης του ασθενούς θα πρέπει να ελέγχονται από τον θεράποντα ιατρό πριν καθοριστεί η δόση του Blenrep.

Τα ευρήματα της εξέτασης του κερατοειδούς μπορεί να συνοδεύονται ή να μη συνοδεύονται από μεταβολές στην BCVA. Η βαρύτητα μιας οφθαλμικής ανεπιθύμητης ενέργειας ορίζεται από τον πιο σοβαρά προσβεβλημένο οφθαλμό, καθώς ενδέχεται να μην έχουν προσβληθεί και οι δύο οφθαλμοί στον ίδιο βαθμό. Κατά την αξιολόγηση καθυστερήσεων και μειώσεων της δόσης, είναι σημαντικό οι ιατροί να λαμβάνουν υπόψη όχι μόνο τα ευρήματα της εξέτασης του κερατοειδούς, αλλά και τις μεταβολές στην οπτική οξύτητα και τα αναφερόμενα συμπτώματα.

Μην κλιμακώνετε εκ νέου τη δόση μετά από μείωση της δόσης για οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η επανακλιμάκωση της δόσης για μη οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να βασίζεται στην κλινική κρίση, ανάλογα με την περίπτωση.

Πίνακας 3: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα ^a	Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης
Οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες ^b (βλ. παράγραφο 4.4)	Ήπιες (Βαθμού 1) <i>Ευρήματα εξέτασης κερατοειδούς</i> Ήπια επιφανειακή διάστικτη κερατοειδοπάθεια με επιδείνωση από την έναρξη, με ή χωρίς συμπτώματα. <i>Μεταβολή της BCVA</i> Μείωση από την έναρξη κατά 1 γραμμή στην ισοδύναμη οπτική οξύτητα snellen.	Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί στην τρέχουσα δόση.

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα ^a	Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης
	Μέτριες (Βαθμού 2) <i>Ευρήματα εξέτασης κερατοειδούς</i> Μέτρια επιφανειακή διάστικτη κερατοειδοπάθεια, ανομοιόμορφες εναποθέσεις που ομοιάζουν με μικροκύστες, περιφερική υποεπιθηλιακή θόλωση ή νέα περιφερική θολερότητα του στρώματος. <i>Μεταβολή της BCVA</i> Μείωση από την έναρξη κατά 2 γραμμές (και ισοδύναμη οπτική οξύτητα snellen όχι χειρότερη από 20/200) Η Σοβαρή (Βαθμού 3) <i>Ευρήματα εξέτασης κερατοειδούς</i> Σοβαρή επιφανειακή διάστικτη κερατοειδοπάθεια, διάχυτες εναποθέσεις που ομοιάζουν με μικροκύστες με συμμετοχή του κεντρικού κερατοειδούς, κεντρική υποεπιθηλιακή θόλωση ή νέα κεντρική θολερότητα του στρώματος. <i>Μεταβολή της BCVA</i> Μείωση από την έναρξη κατά 3 ή περισσότερες γραμμές (και ισοδύναμη οπτική οξύτητα snellen όχι χειρότερη από 20/200)	Αναστολή της θεραπείας έως τη βελτίωση τόσο των ευρημάτων της εξέτασης του κερατοειδούς όσο και της BCVA σε ήπιας βαρύτητας ή χαμηλότερη. Συνέχιση της θεραπείας στο μειωμένο επίπεδο δόσης 1 σύμφωνα με τον Πίνακα 2. Εάν η τοξικότητα διαπιστωθεί πριν από τη χορήγηση της δόσης στον κύκλο 2 για το σχήμα BPd, μειώστε τη δόση του Blenrep σε 1,9 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες για τον κύκλο 2 και όλους τους επόμενους κύκλους.

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα ^a	Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης
	Επιθηλιακό Έλλειμα Κερατοειδούς όπως έλκη του κερατοειδούς ή μεταβολή της BCVA σε επίπεδο χειρότερο από 20/200 (Βαθμού 4) <i>Ευρήματα εξέτασης κερατοειδούς</i> Επιθηλιακό έλλειμα κερατοειδούς όπως έλκη του κερατοειδούς.^b <i>Μεταβολή της BCVA</i> Μείωση της ισοδύναμης οπτικής οξύτητας snellen σε επίπεδο χειρότερο από 20/200.	Αναστολή έως τη βελτίωση τόσο των ευρημάτων της εξέτασης του κερατοειδούς όσο και της BCVA σε ήπιας βαρύτητας ή χαμηλότερη. Συνέχιση της θεραπείας στο μειωμένο επίπεδο δόσης 1 για το σχήμα BVd και στο επίπεδο μείωσης δόσης 2 για το σχήμα BPd σύμφωνα με τον Πίνακα 2, ανάλογα με την περίπτωση. Επί επιδεινούμενων συμπτωμάτων που δεν ανταποκρίνονται στην ενδεχόμενη αντιμετώπιση, εξετάστε το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής
Θρομβοπενία ^c (βλ. παράγραφο 4.4)	Βαθμού 3	Χωρίς αιμορραγία: - Για ασθενείς που λαμβάνουν δόση 2,5 mg/kg, μειώστε τη δόση του Blenrep σε 1,9 mg/kg. Για το σχήμα BVd, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επιστροφής στην προηγούμενη δόση, ανάλογα με την περίπτωση, μόλις η θρομβοπενία υποχωρήσει σε Βαθμό 2 ή καλύτερο. - Για ασθενείς που λαμβάνουν δόση 1,9 mg/kg ή χαμηλότερη, συνεχίστε στην ίδια δόση. Με αιμορραγία: - Αναστολή της χορήγησης του Blenrep έως τη βελτίωση σε Βαθμό 2 ή καλύτερο. Για ασθενείς που λάμβαναν προηγουμένως δόση 2,5 mg/kg, συνεχίστε τη χορήγηση του Blenrep σε δόση 1,9 mg/kg. Για ασθενείς που λαμβάνουν δόση 1,9 mg/kg ή χαμηλότερη, συνεχίστε στην ίδια δόση. Εξετάστε το ενδεχόμενο πρόσθετης υποστηρικτικής θεραπείας (π.χ. μετάγγιση), σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις και με την τοπική πρακτική.
	Βαθμού 4	Αναστολή χορήγησης της δόσης. Εξετάστε το ενδεχόμενο επανέναρξης εάν έχει υποχωρήσει σε Βαθμό 3 ή καλύτερο και μόνο εάν δεν υπάρχει ενεργή αιμορραγία κατά τον χρόνο επανέναρξης της θεραπείας. Για ασθενείς που λάμβαναν προηγουμένως δόση 2,5 mg/kg, συνεχίστε τη χορήγηση του Blenrep σε δόση 1,9 mg/kg. Για ασθενείς που λαμβάνουν δόση 1,9 mg/kg ή χαμηλότερη, συνεχίστε στην ίδια δόση.

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα^a	Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης
Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4)	Βαθμού 2	Προσωρινή διακοπή της έγχυσης και παροχή υποστηρικτικής θεραπείας. Μόλις τα συμπτώματα υποχωρήσουν σε Βαθμό 1 ή καλύτερο, συνέχιστε με μειωμένο ρυθμό έγχυσης κατά τουλάχιστον 50% και μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής.
	Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή της έγχυσης και παροχή υποστηρικτικής θεραπείας. Μετά την αποδρομή, συνέχιστε τη χορήγηση με βραδύτερο ρυθμό έγχυσης. Για μελλοντική έγχυση, εξετάστε το ενδεχόμενο προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής.
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή του Blenrep. Σε περίπτωση αναφυλακτικής αντίδρασης ή απειλητικής για τη ζωή αντίδρασης στην έγχυση, απαιτείται οριστική διακοπή της έγχυσης και έναρξη κατάλληλης επείγουσας φροντίδας.
Πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8)	Βαθμού ≥ 3	Οριστική διακοπή του Blenrep.
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8)	Βαθμού 3	Αναστολή της χορήγησης του Blenrep έως τη βελτίωση σε Βαθμό 1 ή καλύτερο. Για ασθενείς που λάμβαναν προηγουμένως δόση 2,5 mg/kg, συνεχίστε τη χορήγηση του Blenrep σε δόση 1,9 mg/kg. Για ασθενείς που λαμβάνουν δόση 1,9 mg/kg ή χαμηλότερη, συνεχίστε στην ίδια δόση.
	Βαθμού 4	Εξετάστε το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής του Blenrep. Εάν συνεχιστεί η θεραπεία, απαιτείται αναστολή της χορήγησης του Blenrep έως τη βελτίωση σε Βαθμό 1 ή καλύτερο. Για ασθενείς που λάμβαναν προηγουμένως δόση 2,5 mg/kg, συνεχίστε τη χορήγηση του Blenrep σε δόση 1,9 mg/kg. Για ασθενείς που λαμβάνουν δόση 1,9 mg/kg ή χαμηλότερη, συνεχίστε στην ίδια δόση.

BCVA = βέλτιστη διορθωμένη οπτική οξύτητα, BPD = Blenrep μαζί με πομαλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη, BVD = Blenrep μαζί με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη.

^a Οι μη οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμολογήθηκαν σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για τα Ανεπιθύμητα Συμβάματα του Εθνικού Ιδρύματος για τον Καρκίνο (CTCAE).

^b Το έλλειμμα του κερατοειδούς μπορεί να οδηγήσει σε έλκη του κερατοειδούς. Αυτά πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα και σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις από έναν οφθαλμίατρο. Το έλκος του κερατοειδούς, εξ' ορισμού, σημαίνει ανωμαλία του επιθηλίου με υποκείμενη διήθηση στο στρώμα.

^c Εάν η θρομβοπενία θεωρείται ότι σχετίζεται με τη νόσο, δεν συνοδεύεται από αιμορραγία και τα αιμοπετάλια ανακάμπτουν με μετάγγιση σε τιμή $>25 \times 10^9/L$, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο συνέχισης της θεραπείας στην τρέχουσα δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (eGFR 60-89 mL/min), μέτρια (eGFR 30-59 mL/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 mL/min που δεν χρήζει αιμοκάθαρσης) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (eGFR < 15 mL/min που χρήζει αιμοκάθαρσης) (βλ. παράγραφο 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (τιμή ολικής χολερυθρίνης μεγαλύτερη από το ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους [ULN] έως $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ και οποιοδήποτε επίπεδο ασπαρτικής τρανσαμινάσης [AST], ή τιμή ολικής χολερυθρίνης $\leq \text{ULN}$ και AST > ULN). Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (τιμή ολικής χολερυθρίνης μεγαλύτερη από $1,5 \times \text{ULN}$ έως $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ και οποιοδήποτε επίπεδο AST) ή σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (τιμή ολικής χολερυθρίνης μεγαλύτερη από $> 3,0 \times \text{ULN}$ και οποιοδήποτε επίπεδο AST) για να υποστηρίξουν μια σύσταση σχετικά με τη δόση. Το Blenrep θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνο εάν τα πιθανά οφέλη υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων (βλ. παράγραφο 5.2).

Σωματικό βάρος

Η δόση του Blenrep βασίζεται στο αρχικό πραγματικό σωματικό βάρος και έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σωματικό βάρος 37 έως 170 kg (βλ. παράγραφο 5.2). Για αλλαγές στο σωματικό βάρος >10% κατά τη διάρκεια της θεραπείας, υπολογίστε ξανά τη δόση με βάση το πραγματικό σωματικό βάρος κατά τον χρόνο της χορήγησης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Blenrep στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη θεραπεία του υποτροπιάζοντος ή ανθεκτικού πολλαπλού μυελώματος.

Τρόπος χορήγησης

Το Blenrep προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση μόνο και χορηγείται μέσω αντλίας ενδοφλέβιας έγχυσης χρησιμοποιώντας σετ έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο ή πολυολεφίνη σε διάστημα περίπου 30 λεπτών. Σε περίπτωση αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση (IRR), ο χρόνος χορήγησης μπορεί να παραταθεί πέραν των 30 λεπτών, υπό την προϋπόθεση ότι ο συνολικός χρόνος χρήσης, συμπεριλαμβανομένης τόσο της προετοιμασίας όσο και της χορήγησης της δόσης, δεν υπερβαίνει την επιτρεπόμενη διάρκεια των 6 ωρών.

Το Blenrep δεν πρέπει να χορηγείται με ταχεία (push) ή αργή (bolus) ενδοφλέβια ένεση.

Το Blenrep πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση.

Δεν απαιτείται διήθηση του αραιωμένου διαλύματος. Ωστόσο, εάν το αραιωμένο διάλυμα διηθηθεί, συνιστάται η χρήση φίλτρου 0,2 μm ή 0,22 μm με βάση σουλφονικό πολυαιθέρα (PES).

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση, τις προφυλάξεις πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος, τον χειρισμό και την απόρριψη των φιαλιδίων, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. θαμπή όραση, ξηρός οφθαλμός, ερεθισμός οφθαλμού και φωτοφοβία) έχουν αναφερθεί με τη χρήση του Blenrep. Τα πιο συχνά αναφερόμενα ευρήματα της εξέτασης του κερατοειδούς περιλαμβάνουν επιφανειακή διάστικτη κερατοειδοπάθεια, μεταβολές του επιθηλίου που ομοιάζουν με μικροκύστεις και θόλωση, με ή χωρίς μεταβολές της οπτικής οξύτητας ή συμπτώματα. Οι κλινικά σημαντικές μεταβολές στην οπτική οξύτητα ενδέχεται να συσχετίζονται με παροδική δυσκολία στην οδήγηση ή στον χειρισμό μηχανημάτων (βλ. παραγράφους 4.7 και 4.8). Στους ασθενείς θα πρέπει να συνιστάται να αποφεύγουν προσωρινά δραστηριότητες όπως η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανημάτων σε περίπτωση εμφάνισης οφθαλμικών συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.7) και να αναφέρουν αμέσως οποιοσδήποτε μεταβολές στην όραση. Συνιστάται τακτική οφθαλμολογική παρακολούθηση.

Οι ιατροί θα πρέπει επίσης να παροτρύνουν τους ασθενείς να τους ενημερώνουν για οποιαδήποτε οφθαλμικά συμπτώματα. Οφθαλμολογικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης της οπτικής οξύτητας και του βιομικροσκοπικού ελέγχου, θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από κάθε μία από τις πρώτες 4 δόσεις του Blenrep και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.

Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να χορηγούν τεχνητά δάκρυα χωρίς συντηρητικά τουλάχιστον 4 φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν να χρησιμοποιούν φακούς επαφής έως το τέλος της θεραπείας. Θεραπευτικοί φακοί επαφής μπορούν να χρησιμοποιηθούν υπό την καθοδήγηση οφθαλμιάτρου.

Στους ασθενείς που παρουσιάζουν ευρήματα σε εξέταση του κερατοειδούς (κερατοειδοπάθειες όπως επιφανειακή διάστικτη κερατοειδοπάθεια ή εναποθέσεις που ομοιάζουν με μικροκύστεις) με ή χωρίς μεταβολές στην οπτική οξύτητα, ενδέχεται να απαιτείται τροποποίηση της δόσης (καθυστέρηση και/ή μείωση) ή διακοπή της θεραπείας με βάση τη βαρύτητα των ευρημάτων (βλ. Πίνακα 3).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις με μεταβολές στο υποβασικό νευρικό πλέγμα του κερατοειδούς (π.χ. κατακερματισμός νευρικών ινών και απώλεια νευρικών ινών) που οδηγούν σε υπαισθησία του κερατοειδούς και περιπτώσεις ελκών του κερατοειδούς (ελκώδης και λοιμώδης κερατίτιδα) (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτά πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα και σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις από έναν οφθαλμίατρο. Η θεραπεία με Blenrep θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά έως την επούλωση του έλκους του κερατοειδούς (βλ. Πίνακα 3).

Θρομβοπενία

Συμβάματα θρομβοπενίας (θρομβοπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων) έχουν αναφερθεί με τη χρήση του Blenrep. Η θρομβοπενία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά αιμορραγικά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερικής και ενδοκρανιακής αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.8).

Καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά η γενική εξέταση αίματος (CBC) με προσδιορισμό κατά τύπο συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των αιμοπεταλίων. Οι ασθενείς που εμφανίζουν θρομβοπενία Βαθμού 3 ή 4, ή όσοι λαμβάνουν συγχρηγούμενες αντιπηκτικές αγωγές, μπορεί να χρήζουν πιο συχνής παρακολούθησης και μπορούν να αντιμετωπίζονται με καθυστέρηση ή μείωση της δόσης (βλ. Πίνακα 3). Θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική θεραπεία (π.χ., μεταγγίσεις αιμοπεταλίων) σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRR) με τη χρήση του Blenrep. Οι περισσότερες IRR ήταν Βαθμού 1 ή 2 και απέδραμαν εντός της ίδιας ημέρας (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν κατά τη διάρκεια της χορήγησης εμφανιστεί σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση Βαθμού 2 και άνω, μειώστε τον ρυθμό έγχυσης ή διακόψτε την έγχυση ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Ξεκινήστε κατάλληλη ιατρική θεραπεία και ξεκινήστε εκ νέου την έγχυση σε χαμηλότερο ρυθμό εάν η κατάσταση του ασθενούς είναι σταθερή. Σε περίπτωση εμφάνισης IRR Βαθμού 2 και άνω, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής για τις επόμενες εγχύσεις (βλ. Πίνακα 3).

Πνευμονίτιδα

Περιπτώσεις πνευμονίτιδας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβαμάτων, έχουν παρατηρηθεί με το Blenrep. Πρέπει να πραγματοποιείται αξιολόγηση των ασθενών με νέα ή επιδεινούμενα ανεξήγητα πνευμονικά συμπτώματα (π.χ., βήχας, δύσπνοια) για να αποκλειστεί η πιθανότητα πνευμονίτιδας. Σε περίπτωση πιθανολογούμενης ή επιβεβαιωμένης πνευμονίτιδας Βαθμού 3 και άνω, συνιστάται διακοπή του Blenrep και έναρξη της ενδεδειγμένης θεραπείας.

Επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) μπορεί να συμβεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία στοχεύουν στα Β κύτταρα, συμπεριλαμβανομένου του Blenrep, και, σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο. Οι ασθενείς με θετικά ορολογικά ευρήματα για HBV πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά και εργαστηριακά σημεία επανενεργοποίησης του HBV σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες. Σε ασθενείς που εμφανίζουν επανενεργοποίηση του HBV ενώ λαμβάνουν θεραπεία με Blenrep, η θεραπεία με Blenrep πρέπει να ανασταλεί και οι ασθενείς πρέπει να λάβουν θεραπεία σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Πολυσορβικό 80

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει πολυσορβικό 80 (E433), το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Κάθε φιαλίδιο των 70 mg περιέχει 0,28 mg πολυσορβικού 80 (E433) σε 1,4 mL ανασυσταθέντος διαλύματος προς αναρρόφηση και κάθε φιαλίδιο των 100 mg περιέχει 0,4 mg πολυσορβικού 80 (E433) σε 2 mL ανασυσταθέντος διαλύματος προς αναρρόφηση.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Με βάση τα διαθέσιμα *in vitro* και κλινικά δεδομένα, υπάρχει χαμηλός κίνδυνος φαρμακοκινητικών ή φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων για την μελανταμάμπη μαφοντοτίνη. Οι αξιολογήσεις της κλινικής φαρμακοκινητικής της μελανταμάμπης μαφοντοτίνης σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, λεναλιδομίδη, πομαλιδομίδη και/ή δεξαμεθαζόνη δεν έδειξαν κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της μελανταμάμπης μαφοντοτίνης και αυτών των μικρομοριακών φαρμακευτικών προϊόντων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες και άνδρες

Γυναίκες

Η κατάσταση ως προς την κύηση των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να επαληθεύεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Blenrep. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Blenrep και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Άνδρες

Οι άνδρες που έχουν γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Blenrep και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μελανταμάμπης μαφοντοτίνης σε εγκύους. Με βάση τον μηχανισμό δράσης του κυτταροτοξικού συστατικού μονομεθυλαυριστατίνη F (MMAF), η μελανταμάμπη μαφοντοτίνη μπορεί να προκαλέσει εμβρυική βλάβη όταν χορηγείται σε μία έγκυο γυναίκα (βλ. παράγραφο 5.3). Οι ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες (IgG4) είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον φραγμό του πλακούντα και, επομένως, ως IgG4, η μελανταμάμπη μαφοντοτίνη έχει τη δυνατότητα να περάσει από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο.

Το Blenrep δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν το όφελος για τη μητέρα υπερτερεί των δυνητικών κινδύνων για το έμβρυο. Εάν μία έγκυος γυναίκα χρειάζεται να λάβει θεραπεία, πρέπει να ενημερωθεί με σαφήνεια σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η μελανταμάμπη μαφοντοτίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η ανοσοσφαιρίνη G (IgG) ανευρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Δεδομένου ότι η μελανταμάμπη μαφοντοτίνη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG και με βάση τον μηχανισμό δράσης, μπορεί ενδεχομένως να προκαλέσει δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεογνίδια ή τα βρέφη που θηλάζουν από μητέρες που λαμβάνουν θεραπεία.

Το Blenrep δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού και ο θηλασμός πρέπει να αποφεύγεται για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του Blenrep.

Γονιμότητα

Με βάση ευρήματα σε ζώα και τον μηχανισμό δράσης, η μελανταμάμπη μαφοντοτίνη ενδέχεται να επηρεάσει τη γονιμότητα σε γυναίκες και άνδρες με δυνατότητα τεκνοποίησης (βλ. παράγραφο 5.3).

Ως εκ τούτου, οι ιατροί μπορούν να συμβουλεύουν τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και τους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με Blenrep που μπορεί να επιθυμούν να αποκτήσουν παιδιά στο μέλλον σχετικά με τη διατήρηση της γονιμότητας.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Blenrep έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Στους ασθενείς θα πρέπει να συνιστάται να επιδεικνύουν προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων ενώ λαμβάνουν Blenrep καθώς ενδέχεται να επηρεάσει την όραση των ασθενών και την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων λόγω της επίδρασης στην οπτική οξύτητα και άλλων οφθαλμικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (οποιοδήποτε βαθμού) ήταν ευρήματα σε οφθαλμολογική εξέταση του κερατοειδούς (συμπεριλαμβανομένης της κερατοειδοπάθειας) (84%), μειωμένη οπτική οξύτητα (81%), θρομβοπενία (62%), θαμπή όραση (52%), ξηρός οφθαλμός (36%), αίσθηση ξένου σώματος στα μάτια (32%), φωτοφοβία (30%), ερεθισμός οφθαλμού (28%), ουδετεροπενία (27%), αναιμία (23%), διάρροια (23%), νευροπάθειες (23%), και άλγος του οφθαλμού (21%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (οποιοδήποτε βαθμού) ήταν πνευμονία (9%), πυρεξία (4%), COVID-19 (3%), πνευμονία COVID-19 (3%), και θρομβοπενία (2%).

Το ποσοστό των ατόμων με διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 24%. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας ήταν τα οφθαλμικά συμβάματα (7%).

Η συχνότητα μείωσης της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 63%. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μείωση της δόσης ήταν οφθαλμικά συμβάματα (39%), θρομβοπενία (12%), μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (6%), αϋπνία (5%), περιφερική αισθητική νευροπάθεια (5%), περιφερική νευροπάθεια (5%), ουδετεροπενία (4%), κόπωση (3%) και μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων (2%).

Η συχνότητα καθυστέρησης της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 83%. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε καθυστέρηση της δόσης ήταν οφθαλμικά συμβάματα (67%), θρομβοπενία (16%), COVID-19 (11%), μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (8%), ουδετεροπενία (8%), λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (7%), πνευμονία (7%), διάρροια (4%), πυρεξία (4%), μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων (4%), περιφερική αισθητική νευροπάθεια (4%), βρογχίτιδα (3%), πνευμονία COVID-19 (3%), καταρράκτης (3%), περιφερική νευροπάθεια (3%), και αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (3%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται στις συχνότητες των ανεπιθύμητων συμβαμάτων όλων των αιτιών, από 516 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που εκτέθηκαν στη μελανταμάμη μαφοντοτίνη, για τα οποία, μετά από ενδελεχή αξιολόγηση, η αιτιώδης συσχέτιση του φαρμακευτικού προϊόντος με το ανεπιθύμητο συμβάν είναι τουλάχιστον ευλόγως πιθανή.

Η ασφάλεια της μελανταμάμης μαφοντοτίνης έχει αξιολογηθεί σε 7 500 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, συμπεριλαμβανομένων 516 ασθενών που έλαβαν μελανταμάμη μαφοντοτίνη σε τριπλούς συνδυασμούς στο πλαίσιο των μελετών DREAMM-6 (Φάσης 1/2, ανοικτής επισημάνσης μελέτη διερεύνησης δόσεων), DREAMM-7 και DREAMM-8, 312 ασθενείς που έλαβαν μελανταμάμη μαφοντοτίνη ως μονοθεραπεία στις μελέτες DREAMM-2 και DREAMM-3, και συμπεριλαμβανομένων ασθενών από το πλαίσιο της μετεγκριτικής χρήσης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στον Πίνακα 4 κατά κατηγορία οργανικού συστήματος και κατά συχνότητα.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής:

Πολύ συχνές: $\geq 1/10$

Συχνές: $\geq 1/100$ έως $< 1/10$

Όχι συχνές: $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$

Σπάνιες: $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$

Πολύ σπάνιες: $< 1/10.000$

Μη γνωστής συχνότητας: δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με μελανταμάμη μαφοντοτίνη σε κλινικές μελέτες και μετεγκριτικά

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα	Επίπτωση (%)	
			Οποιοδήποτε βαθμού	Βαθμού 3-4
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	COVID-19	Πολύ συχνές	18	3
	Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού	Πολύ συχνές	15	<1
	Πνευμονία	Πολύ συχνές	13	7
	Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος	Συχνές	9	2
	Βρογχίτιδα	Συχνές	5	<1
	Πνευμονία COVID-19	Συχνές	3	2
	Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας B	Όχι συχνές	<1	<1
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία ^a	Πολύ συχνές	62	47
	Ουδετεροπενία ^b	Πολύ συχνές	27	22
	Αναιμία	Πολύ συχνές	23	12
	Λεμφοπενία ^c	Πολύ συχνές	10	7
	Λευκοπενία ^d	Συχνές	9	4
	Εμπύρετη ουδετεροπενία	Συχνές	1	1
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπογαμμασφαιριναιμία	Συχνές	2	<1
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μειωμένη όρεξη	Συχνές	8	<1
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Πολύ συχνές	13	1
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Νευροπάθειες ^e	Πολύ συχνές	23	2
Διαταραχές του οφθαλμού	Ευρήματα σε εξέταση του κερατοειδούς (συμπεριλαμβανομένης της κερατοειδοπάθειας) ^{f,g}	Πολύ συχνές	84	62
	Μειωμένη οπτική οξύτητα ^f	Πολύ συχνές	81	50
	Θαμπή όραση	Πολύ συχνές	52	13
	Ξηρός οφθαλμός	Πολύ συχνές	36	5
	Αίσθηση ξένου σώματος στα μάτια	Πολύ συχνές	32	2
	Φωτοφοβία	Πολύ συχνές	30	1
	Ερεθισμός οφθαλμού	Πολύ συχνές	28	3
	Άλγος του οφθαλμού	Πολύ συχνές	21	<1
	Καταρράκτης	Πολύ συχνές	13	4
	Ελάττωση της όρασης	Συχνές	8	5
	Αυξημένη δακρύρροια	Συχνές	5	<1

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα	Επίπτωση (%)	
			Οποιοδήποτε βαθμού	Βαθμού 3-4
	Διπλωπία	Συχνές	3	<1
	Κνησμός οφθαλμού	Συχνές	2	<1
	Δυσφορία του οφθαλμού	Συχνές	1	<1
	Έλκος κερατοειδούς ^h	Συχνές	1	<1
	Υπαισθησία του κερατοειδούς	Μη γνωστής συχνότητας	-	-
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Βήχας	Πολύ συχνές	11	<1
	Δύσπνοια	Συχνές	9	1
	Πνευμονίτιδα	Όχι συχνές	<1	<1
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια	Πολύ συχνές	23	2
	Ναυτία	Πολύ συχνές	17	<1
	Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές	15	<1
	Έμετος	Συχνές	7	<1
Ηπατοχολικές διαταραχές	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	Πολύ συχνές	15	2
	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	Πολύ συχνές	13	3
	Αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση	Πολύ συχνές	11	5
	Πυλαικοκολοειδική αγγειακή νόσος ⁱ	Όχι συχνές	<1	<1
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	Συχνές	4	<1
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Πολύ συχνές	11	<1
	Πόνος σε ράχη	Πολύ συχνές	11	1
	Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση	Συχνές	3	1
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Λευκωματινουρία ^j	Συχνές	3	<1
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Κόπωση	Πολύ συχνές	19	3
	Πυρεξία	Πολύ συχνές	18	<1
	Εξασθένιση	Συχνές	6	1
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ^k	Πολύ συχνές	11	<1

^a Συμπεριλαμβάνει τη θρομβοπενία και τον μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων.

^b Συμπεριλαμβάνει την ουδετεροπενία και τον μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων.

^c Συμπεριλαμβάνει τη λεμφοπενία και τον μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων.

^d Συμπεριλαμβάνει τη λευκοπενία και τον μειωμένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων.

- ^e Συμπεριλαμβάνει τη περιφερική αισθητική νευροπάθεια, περιφερική νευροπάθεια, νευραλγία, πολυνευροπάθεια, κινητική περιφερική νευροπάθεια, αισθητηριακή απώλεια, περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια.
- ^f Με βάση τα ευρήματα οφθαλμολογικής εξέτασης.
- ^g Συμπεριλαμβάνει την επιφανειακή διάστικτη κερατοειδοπάθεια, τις μεταβολές του επιθηλίου που ομοιάζουν με μικροκύστεις, το στικτό στροβιλοειδές μοτίβο χρώσης, την υποεπιθηλιακή θόλωση, τις ανωμαλίες του επιθηλίου του κερατοειδούς και τη θολερότητα του στρώματος με ή χωρίς μεταβολές στην οπτική οξύτητα.
- ^h Συμπεριλαμβάνει τη λοιμώδη κερατίτιδα και την ελκώδη κερατίτιδα.
- ⁱ Τα σημεία ή τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν μη φυσιολογικές δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας, πυλαία υπέρταση, κίρσους και ασκίτη.
- ^j Συμπεριλαμβάνει τη λευκωματινουρία, την παρουσία λευκωματίνης στα ούρα, τον αυξημένο λόγο λευκωματίνης/κρεατινίνης στα ούρα και τη μικρολευκωματινουρία.
- ^k Συμπεριλαμβάνει ανεπιθύμητες ενέργειες που κρίθηκε ότι σχετίζονταν με την έγχυση. Οι αντιδράσεις στην έγχυση μπορεί να περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, πυρεξία, ρίγη, διάρροια, ναυτία, εξασθένηση, υπέρταση, λήθαργο και ταχυκαρδία.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε συγκεντρωτικά σύνολα δεδομένων από 3 μελέτες της μπελανταμάμπης μαφοντοτίνης σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες (n = 516), τις DREAMM-6 (Φάσης 1/2, ανοικτής επισήμανσης μελέτη διερεύνησης δόσεων), DREAMM-7 και DREAMM-8, αναφέρθηκαν οφθαλμικά συμβάματα και περιλάμβαναν ευρήματα οφθαλμολογικής εξέτασης και οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνές (>25%) ήταν μειωμένη οπτική οξύτητα (90%), ευρήματα σε εξέταση του κερατοειδούς με βάση τα ευρήματα της οφθαλμολογικής εξέτασης (89%), θαμπή όραση (62%), ξηρός οφθαλμός (44%), αίσθηση ξένου σώματος στα μάτια (40%), φωτοφοβία (37%), ερεθισμός οφθαλμού (35%) και άλγος του οφθαλμού (27%).

Τα ευρήματα της εξέτασης του κερατοειδούς (κερατοειδοπάθειες όπως επιφανειακή διάστικτη κερατοειδοπάθεια και εναποθέσεις που ομοιάζουν με μικροκύστεις) αναφέρθηκαν με βάση τα ευρήματα της οφθαλμολογικής εξέτασης ως Βαθμού 1 στο 5% των ασθενών, Βαθμού 2 στο 14%, Βαθμού 3 στο 59% και Βαθμού 4 στο 12%. Περιπτώσεις έλκους κερατοειδούς (ελκώδης και λοιμώδης κερατίτιδα) αναφέρθηκαν σε < 1% των ασθενών (n = 5). Τουλάχιστον 1 εύρημα εξέτασης του κερατοειδούς ή συμβάν σχετιζόμενο με την BCVA (Βαθμού ≥ 2) αναφέρθηκε από το 86% των ασθενών.

Ο Πίνακας 5 συμπεριλαμβάνει μια σύνοψη της μειωμένης όρασης σε ασθενείς που είχαν φυσιολογική όραση στην έναρξη (ισοδύναμη οπτική οξύτητα snellen 20/25 ή καλύτερη σε τουλάχιστον έναν οφθαλμό) και των ευρημάτων της εξέτασης του κερατοειδούς από συγκεντρωτικά δεδομένα της μπελανταμάμπης μαφοντοτίνης σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες.

Πίνακας 5: Διάμεση διάρκεια και αποδρομή των πρώτων οφθαλμικών συμβαμάτων σε κλινικές μελέτες συμβαμάτων (DREAMM-6, DREAMM-7, DREAMM-8, n= 516)

	Αμφοτερόπλευρη μείωση της BCVA		Ευρήματα εξέτασης του κερατοειδούς (συμβάματα Βαθμού 2+)
	20/50 ή χειρότερη	20/200 ή χειρότερη	
Ασθενείς με συμβάν, n (%)	161 (31)	8 (2)	423 (82)
Διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση (ημέρες)	85	99	43
Βελτίωση του πρώτου συμβάντος ^a , n (%)	155 (96)	8 (100)	ΔΕ
Αποδρομή του πρώτου συμβάντος ^b , n (%)	145 (90) ^c	6 (75) ^c	355 (84) ^d
Διάμεσος χρόνος έως την αποδρομή του πρώτου συμβάντος, ημέρες (εύρος)	57 (8, 908)	86,5 (22, 194)	106 (8, 802)
Συνεχιζόμενο πρώτο συμβάν ^b , n (%)	16 (10)	2 (25)	68 (16)
Υπό θεραπεία και συνεχιζόμενη παρακολούθηση, n (%)	3 (2)	-	4 (<1)
Διακοπή της θεραπείας και συνεχιζόμενη παρακολούθηση, n (%)	2 (1)	-	8 (2)
Διακοπή της θεραπείας και ολοκλήρωση της παρακολούθησης, n (%)	11 (7)	2 (25)	56 (13)

ΔΕ = Δεν εφαρμόζεται.

^a Ως βελτίωση ορίστηκε η οπτική οξύτητα που δεν ήταν πλέον 20/50, ή 20/200, ή χειρότερη σε τουλάχιστον έναν οφθαλμό.

^b Η στιγμή περικοπής των δεδομένων (DREAMM-6: 28 Φεβρουαρίου 2023, DREAMM-7: 02 Οκτωβρίου 2023, DREAMM-8: 29 Ιανουαρίου 2024).

^c Η αποδρομή BCVA ορίστηκε ως 20/25 ή καλύτερη σε τουλάχιστον έναν οφθαλμό.

^d Η αποδρομή των ευρημάτων της εξέτασης του κερατοειδούς ορίστηκε ως Βαθμού 1 ή καλύτερου με βάση τα ευρήματα της οφθαλμολογικής εξέτασης.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Στις μελέτες DREAMM-6, DREAMM-7 και DREAMM-8 (n = 516), η επίπτωση IRR ήταν 6%. Σχεδόν όλες οι IRR αναφέρθηκαν ως Βαθμού 1 (2%) και Βαθμού 2 (4%), ενώ < 1% των ασθενών εμφάνισαν IRR Βαθμού 3. Ένας ασθενής διέκοψε τη θεραπεία λόγω IRR. Η επίπτωση IRR ήταν 4% κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, < 1% κατά τη διάρκεια της δεύτερης έγχυσης και 2% κατά τη διάρκεια των επόμενων εγχύσεων. Οι IRR αντιμετωπίστηκαν στο 3% των ασθενών με συμβάν με μειώσεις της δόσης και στο 41% με καθυστερήσεις της δόσης, ενώ στο 50% των ασθενών χρειάστηκε επιπλέον προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή.

Θρομβοπενία

Στις μελέτες DREAMM-6, DREAMM-7 και DREAMM-8 (n = 516), συμβάματα θρομβοπενίας (θρομβοπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων) εμφανίστηκαν στο 74% των ασθενών. Βαθμού 2 συμβάματα θρομβοπενίας εμφανίστηκαν στο 10% των ασθενών, Βαθμού 3 στο 26% και Βαθμού 4 στο 33%. Κλινικά σημαντική αιμορραγία (Βαθμού ≥ 2) εμφανίστηκε στο 5% των ασθενών με ταυτόχρονα χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων (Βαθμοί 3 έως 4). Αυτά τα κλινικά σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια περιλάμβαναν: θρομβοπενία, μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων, επίσταξη, αιμορραγία του ουροποιητικού συστήματος, αιμορραγία αιμορροΐδων, αιμορραγία του γαστρεντερικού, αιμορραγία του στόματος, εγκεφαλική αιμορραγία και αιματουρία και ήταν Βαθμού 2 σε < 1%, Βαθμού 3 στο 2%, Βαθμού 4 στο 3% και Βαθμού 5 σε < 1% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση θρομβοπενίας ήταν 8 ημέρες (εύρος: 1, 659). Η διάμεση διάρκεια της πρώτης εμφάνισης θρομβοπενίας ήταν 15 ημέρες (εύρος: 1, 361). Η θρομβοπενία

αντιμετωπίστηκε στο 35% των ασθενών με συμβάν με μείωση της δόσης και στο 44% με καθυστέρηση της δόσης, ενώ στο 2% των ασθενών χρειάστηκε οριστική διακοπή της θεραπείας.

Λοιμώξεις

Στις μελέτες DREAMM-6, DREAMM-7 και DREAMM-8 (n = 516), η COVID-19 αναφέρθηκε στο 23% των ασθενών με 4% των συμβαμάτων να είναι Βαθμού 3 και < 1% Βαθμού 4. Από τα συμβάματα που εμφανίστηκαν, 1% είχαν θανατηφόρο έκβαση, 16% οδήγησαν σε καθυστέρηση της δόσης, ενώ στο 1% χρειάστηκε οριστική διακοπή της θεραπείας.

Στις μελέτες DREAMM-6, DREAMM-7 και DREAMM-8 (n = 516), πνευμονία αναφέρθηκε στο 18% των ασθενών με 9% των συμβαμάτων να είναι Βαθμού 3 και < 1% Βαθμού 4. Από τα συμβάματα πνευμονίας που εμφανίστηκαν, 2% είχαν θανατηφόρο έκβαση, < 1% οδήγησαν σε μείωση της δόσης, 11% οδήγησαν σε καθυστέρηση της δόσης, ενώ στο 2% χρειάστηκε οριστική διακοπή της θεραπείας.

Στις μελέτες DREAMM-6, DREAMM-7 και DREAMM-8 (n = 516), πνευμονία COVID-19 αναφέρθηκε στο 5% των ασθενών με 3% των συμβαμάτων να είναι Βαθμού 3 και < 1% Βαθμού 4. Από τα συμβάματα που εμφανίστηκαν, 1% είχαν θανατηφόρο έκβαση, 4% οδήγησαν σε καθυστέρηση της δόσης, ενώ < 1% χρειάστηκε οριστική διακοπή της θεραπείας.

Ηλικιωμένοι

Στις μελέτες DREAMM-6, DREAMM-7 και DREAMM-8 (n = 516), 226 ασθενείς ήταν ηλικίας κάτω των 65 ετών, 211 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 έως κάτω των 75 ετών και 79 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα εμφανίστηκαν στο 45% των ασθενών ηλικίας κάτω των 65 ετών, σε σύγκριση με το 60% των ασθενών ηλικίας 65 έως κάτω των 75 ετών και το 56% των ασθενών ηλικίας 75 ετών και άνω. Η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η πνευμονία με 9% των ασθενών ηλικίας κάτω των 65 ετών, το 17% στην ηλικιακή ομάδα των 65 έως κάτω των 75 ετών και το 9% στην ηλικιακή ομάδα των 75 ετών ή άνω.

Οφθαλμικά συμβάματα (Βαθμού 3 ή 4) εμφανίστηκαν στο 76% των ασθενών ηλικίας κάτω των 65 ετών, σε σύγκριση με το 79% των ασθενών ηλικίας 65 έως κάτω των 75 ετών και το 71% των ασθενών ηλικίας 75 ετών και άνω.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με μελανταμάμπη μαφοντοτίνη. Εάν πιθανολογείται υπερδοσολογία, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα και συζευγμένα αντισώματος-φαρμάκου, κωδικός ATC: L01FX15.

Μηχανισμός δράσης

Η μπελανταμάμπη μαφοντοτίνη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1κ συζευγμένο με έναν κυτταροτοξικό παράγοντα, την mcMMAF. Η μπελανταμάμπη μαφοντοτίνη συνδέεται στο BCMA της κυτταρικής επιφάνειας και εισέρχεται ταχέως στο κύτταρο. Μόλις βρεθεί εντός του καρκινικού κυττάρου, ο κυτταροτοξικός παράγοντας (cys-mcMMAF) απελευθερώνεται διαταράσσοντας το δίκτυο των μικροσωληνίσκων και προκαλώντας διακοπή του κυτταρικού κύκλου και απόπτωση. Το αντίσωμα ενισχύει επίσης τη στρατολόγηση και ενεργοποίηση των εκτελεστικών ανοσοκυττάρων, θανατώνοντας τα καρκινικά κύτταρα μέσω εξαρτώμενης από αντίσωμα κυτταρικής κυτταροτοξικότητας και φαγοκυττάρωσης. Η επαγόμενη από την μπελανταμάμπη μαφοντοτίνη απόπτωση συνοδεύεται από δείκτες ανοσογενούς κυτταρικού θανάτου, που ενδέχεται να συνεισφέρουν σε επίκτητη ανοσολογική ανταπόκριση στα καρκινικά κύτταρα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η μπελανταμάμπη μαφοντοτίνη ή το cys-mcMMAF δεν προκάλεσε σημαντική παράταση του διαστήματος QTc (>10 ms) σε δόσεις έως 3,4 mg/kg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες.

Ανοσογονικότητα

Αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA) ανιχνεύθηκαν σπάνια. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις επίδρασης των ADA στη φαρμακοκινητική, την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

DREAMM-7: μπελανταμάμπη μαφοντοτίνη σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μπελανταμάμπης μαφοντοτίνης σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (BVd) διερευνήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη (1:1), ανοικτής επισημάνσης, Φάσης 3 μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα (ΠΜ) που είχαν παρουσιάσει υποτροπή μετά από τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμή θεραπείας.

Στο σκέλος BVd (N = 243), οι ασθενείς έλαβαν μπελανταμάμπη μαφοντοτίνη σε δόση 2,5 mg/kg μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης κάθε 3 εβδομάδες την ημέρα 1 κάθε κύκλου, βορτεζομίμη σε δόση 1,3 mg/m² (υποδορίως) τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 των κύκλων 1 έως 8 (κύκλοι 21 ημερών) και δεξαμεθαζόνη σε δόση 20 mg (ενδοφλέβια έγχυση ή από στόματος) την ημέρα της θεραπείας με βορτεζομίμη και την επόμενη ημέρα. Στο σκέλος του συνδυασμού δαρατουμουμάμπης, βορτεζομίμπης και δεξαμεθαζόνης (DVD) (N = 251), οι ασθενείς έλαβαν δαρατουμουμάμπη σε δόση 16 mg/kg (IV) σε κύκλους των 21 ημερών: κάθε εβδομάδα για τους κύκλους 1 έως 3 και κάθε 3 εβδομάδες για τους κύκλους 4 έως 8. Τα προγράμματα για τη δεξαμεθαζόνη και τη βορτεζομίμη ήταν τα ίδια και στα δύο σκέλη. Η θεραπεία συνεχίστηκε και στα δύο σκέλη έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, τον θάνατο, την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας, την ανάκληση της συναίνεσης ή το τέλος της μελέτης. Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν με βάση το Αναθεωρημένο Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (R-ISS), την προηγούμενη έκθεση σε βορτεζομίμη και τον αριθμό των προηγούμενων γραμμών θεραπείας.

Τα βασικά κριτήρια επιλεξιμότητας για τη μελέτη ήταν η επιβεβαιωμένη διάγνωση πολλαπλού μυελώματος, όπως ορίζεται από τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG), η λήψη τουλάχιστον 1 προηγούμενης γραμμής θεραπείας για το πολλαπλό μυέλωμα και η τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά την πιο πρόσφατη θεραπεία. Οι ασθενείς αποκλείονταν εάν είχαν δυσανεξία στη βορτεζομίμη, ήταν ανθεκτικοί στη χορήγηση βορτεζομίμπης δύο φορές την εβδομάδα, είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία που στοχεύει στο BCMA, είχαν συνεχιζόμενη περιφερική νευροπάθεια ή νευροπαθητικό πόνο Βαθμού ≥ 2 ή είχαν τρέχουσα νόσο του επιθηλίου του κερατοειδούς, εκτός από ήπια στική κερατοειδοπάθεια.

Το κύριο μέτρο έκβασης για την αποτελεσματικότητα ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), αξιολογούμενη από τυφλοποιημένη Ανεξάρτητη Επιτροπή Επανεξέτασης (IRC) με βάση τα κριτήρια της IMWG για το πολλαπλό μυέλωμα.

Συνολικά 494 ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα στη μελέτη DREAMM-7. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν παρόμοια και στα δύο σκέλη και συμπεριελάμβαναν τα εξής: διάμεση ηλικία: 65 έτη (36% ηλικίας 65-74 ετών και 14% ηλικίας 75 ετών και άνω), 55% άνδρες, 45% γυναίκες, 83% λευκοί, 12% Ασιάτες, 4% μαύροι, <1% μεικτής φυλής, στάδιο R-ISS στην προκαταρκτική αξιολόγηση I (41%), II (53%), III (5%), 28% υψηλού κυτταρογενετικού κινδύνου, διάμεσος αριθμός 1 προηγούμενης γραμμής θεραπείας, 8% με παρουσία εξωμυελικής νόσου (EMD) και μεταξύ εκείνων που έλαβαν θεραπεία (N = 488), λειτουργική κατάσταση κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) 0 (48%), 1 (48%) ή 2 (4%). Στο σκέλος BVd, το 90% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος (βορτεζομίμη, καρφιλζομίμη, ιξαζομίμη), το 81% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανοσορρυθμιστικό παράγοντα (λεναλιδομίδη, θαλιδομίδη, πομαλιδομίδη) και το 67% των ασθενών είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (ASCT). Το 9% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στη θεραπεία με αναστολείς πρωτεασώματος και το 39% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στη θεραπεία με ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες. Στο σκέλος DVd, το 86% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος (βορτεζομίμη, καρφιλζομίμη, ιξαζομίμη), το 86% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανοσορρυθμιστικό παράγοντα (λεναλιδομίδη, θαλιδομίδη, πομαλιδομίδη) και το 69% των ασθενών είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (ASCT). Το 10% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στη θεραπεία με αναστολείς πρωτεασώματος και το 41% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στη θεραπεία με ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπελανταμάμη μαφοντοτίνη σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη είχαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS, τη συνολική επιβίωση (OS) και το ποσοστό αρνητικότητας για ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD) σε σύγκριση με τον συνδυασμό δαρατουμουμάμης, βορτεζομίμης και δεξαμεθαζόνης. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας τη στιγμή της πρώτης ενδιάμεσης ανάλυσης (ημερομηνία περικοπής δεδομένων 2 Οκτωβρίου 2023), εκτός από την OS για την οποία παρουσιάζονται δεδομένα από την ημερομηνία περικοπής δεδομένων της δεύτερης ενδιάμεσης ανάλυσης (7 Οκτωβρίου 2024), παρουσιάζονται στον Πίνακα 6 και στις Εικόνες 1 και 2.

Πίνακας 6: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στη μελέτη DREAMM-7

Πίνακας 9. Δεδομένα αποτελεσματικότητας στη μελέτη DREAMM-7		
	Μπελανταμάμη μαφοντοτίνη συν βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (BVd) ^a N = 243	Δαρατουμουμάμη συν βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (DVd) ^a N = 251
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο		
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ^b		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	91 (37)	158 (63)
Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI) ^c	36,6 (28,4, NR)	13,4 (11,1, 17,5)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^d	0,41 (0,31, 0,53)	
Τιμή p ^e	<0,00001	
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία		
Συνολική επιβίωση (OS)		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	68 (28)	103 (41)
Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI) ^c	NR (NR, NR)	NR (41, NR)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^d	0,58 (0,43, 0,79)	
Τιμή p	0,00023	
Ποσοστό αρνητικότητας για ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD) ^{b,f,g}		
Ποσοστό ασθενών, (95% CI)	24,7 (19,4, 30,6)	9,6 (6,2, 13,9)

	Μπελανταμάμπη μαφοντοτίνη συν βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη (BVd)^a N = 243	Δαρατουμουμάμπη συν βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη (DVd)^a N = 251
Τιμή p ^h	<0,00001	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NR = δεν επιτεύχθηκε.

^a Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα βασίζονται στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT),

^b Η ανταπόκριση βασίστηκε στην IRC σύμφωνα με τα κριτήρια της IMWG.

^c Με τη μέθοδο Brookmeyer και Crowley.

^d Με βάση διαστρωματωμένο μοντέλο παλινδρόμησης Cox.

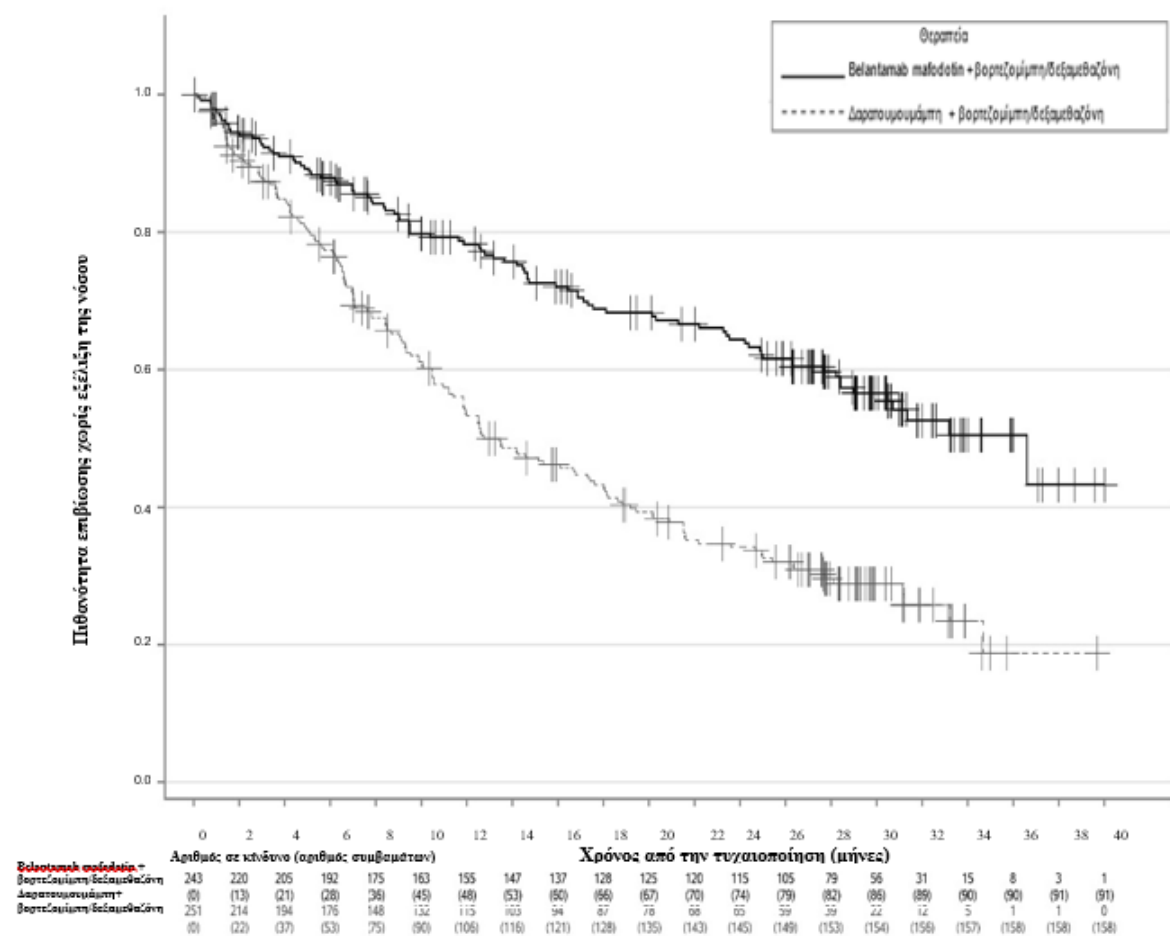
^e Μονόπλευρη τιμή p με βάση διαστρωματωμένο έλεγχο log-rank.

^f Για ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση ή καλύτερη.

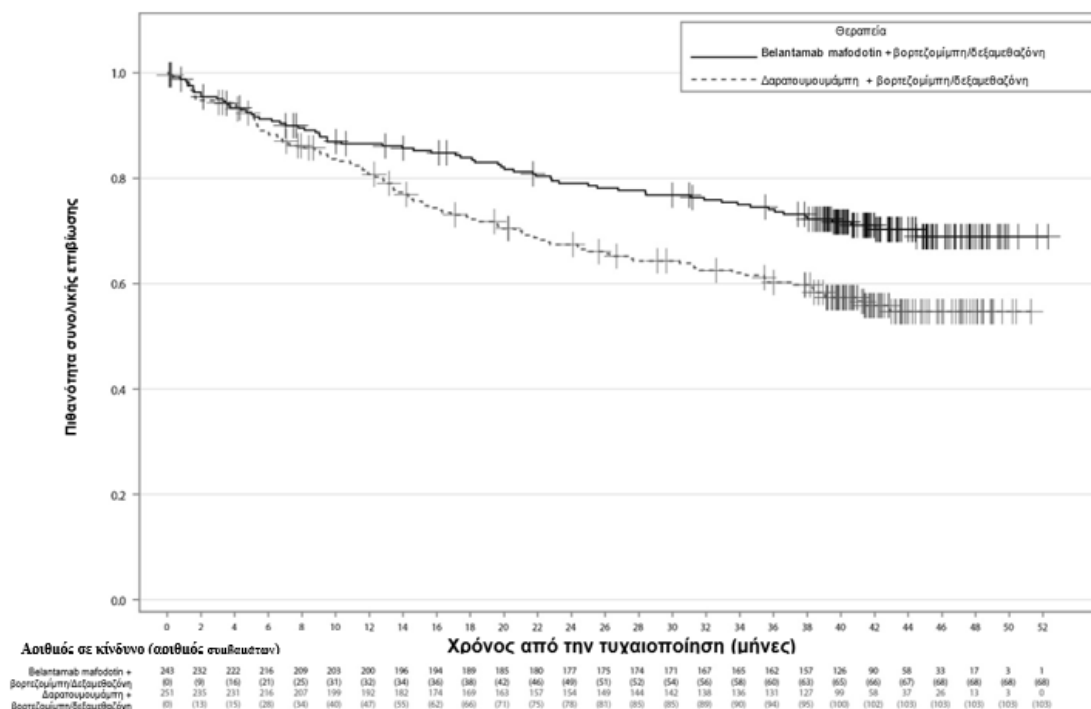
^g Εκτιμήθηκε με Αλληλούχιση Νέας Γενιάς (NGS) με όριο 10⁻⁵.

^h Αμφίπλευρη τιμή p με βάση διαστρωματωμένο έλεγχο Cochran-Mantel-Haenszel.

Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την IRC



Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης στη μελέτη DREAMM -7



DREAMM-8: μελανταμάμπη μαφοντοτίνη σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μελανταμάμπης μαφοντοτίνης σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (BPd) διερευνήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη (1:1), ανοικτής επισήμανσης, Φάσης 3 μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα (ΠΜ) που είχαν παρουσιάσει υποτροπή μετά από τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμή θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της λεναλιδομίδης.

Στο σκέλος BPd (N = 155), οι ασθενείς έλαβαν μελανταμάμπη μαφοντοτίνη σε δόση 2,5 mg/kg με ενδοφλέβια έγχυση μία φορά την ημέρα 1 του κύκλου 1 (κύκλος 28 ημερών) και στη συνέχεια μελανταμάμπη μαφοντοτίνη σε δόση 1,9 mg/kg με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 4 εβδομάδες την ημέρα 1 από τον κύκλο 2 και μετά (κύκλοι 28 ημερών), πομαλιδομίδη σε δόση 4 mg (από στόματος [PO]) χορηγούμενη τις ημέρες 1 έως 21 και δεξαμεθαζόνη σε δόση 40 mg PO τις ημέρες 1, 8, 15, και 22 σε όλους τους κύκλους (κύκλοι 28 ημερών). Στο σκέλος του συνδυασμού πομαλιδομίδης, βορτεζομίτης και δεξαμεθαζόνης (PVd) (N = 147), πομαλιδομίδη σε δόση 4 mg PO χορηγήθηκε κάθε 3 εβδομάδες τις ημέρες 1 έως 14 σε όλους τους κύκλους (κύκλοι 21 ημερών), βορτεζομίτη σε δόση 1,3 mg/m² χορηγήθηκε υποδορίως τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 στους κύκλους 1 έως 8 και τις ημέρες 1 και 8 από τον κύκλο 9 και μετά (κύκλοι 21 ημερών). Δεξαμεθαζόνη σε δόση 20 mg PO χορηγήθηκε την ίδια ημέρα με τη βορτεζομίτη και την επόμενη. Το επίπεδο δόσης της δεξαμεθαζόνης σε κάθε σκέλος ήταν μειωμένο κατά το ήμισυ στους ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω. Η θεραπεία και στα δύο σκέλη συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας, την ανάκληση της συναίνεσης, την έναρξη άλλης αντικαρκινικής θεραπείας ή το τέλος της μελέτης/τον θάνατο. Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν με βάση τον αριθμό των προηγούμενων γραμμών θεραπείας, την προηγούμενη έκθεση σε βορτεζομίτη, την προηγούμενη θεραπεία με αντι-CD38 και την κατάσταση σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS).

Τα βασικά κριτήρια επιλεξιμότητας ήταν η επιβεβαιωμένη διάγνωση ΠΜ όπως ορίζεται από τα κριτήρια της IMWG, η λήψη τουλάχιστον 1 προηγούμενης γραμμής θεραπείας για το ΠΜ, συμπεριλαμβανομένης της λεναλιδομίδης, και η τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά την πιο πρόσφατη θεραπεία. Οι ασθενείς αποκλείονταν εάν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία

με πομαλιδομίδη ή είχαν δυσανεξία στην πομαλιδομίδη, είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία που στοχεύει στο BCMA ή είχαν ενεργή νόσο του κερατοειδούς εκτός από ήπια στική κερατοειδοπάθεια.

Το κύριο μέτρο έκβασης για την αποτελεσματικότητα ήταν η PFS, αξιολογούμενη από τυφλοποιημένη IRC με βάση τα κριτήρια της IMWG για το ΠΜ.

Συνολικά 302 ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα στη μελέτη DREAMM-8. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν παρόμοια και στα δύο σκέλη και συμπεριελάμβαναν τα εξής: διάμεση ηλικία: 67 έτη (43% ηλικίας 65-74 ετών και 18% ηλικίας 75 ετών και άνω), 60% άνδρες, 40% γυναίκες, 86% λευκοί, 12% Ασιάτες, < 1% γηγενείς της Χαβάης ή άλλων νήσων του Ειρηνικού, < 1% μεικτής φυλής, στάδιο ISS στην προκαταρκτική αξιολόγηση I (59%), II (26%), III (15%), 33% υψηλού κυτταρογενετικού κινδύνου, διάμεσος αριθμός 1 προηγούμενης γραμμής θεραπείας, 10% με παρουσία EMD και μεταξύ εκείνων που έλαβαν θεραπεία (N = 295), ECOG PS 0 (55%), 1 (42%) ή 2 (3%). Στο σκέλος BPd, το 100% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανοσορρυθμιστικό παράγοντα (λεναλιδομίδη, θαλιδομίδη), το 90% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος (βορτεζομίπη, καρφιλζομίπη, ιξαζομίπη), το 25% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αντι-CD38 (δαρατουμουμάπη, ισατουξιμάπη) και το 64% των ασθενών είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε ASCT. Το 82% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί σε θεραπεία με ανοσορρυθμιστικό παράγοντα, το 26% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί σε θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος και το 23% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί σε θεραπεία με αντι-CD38. Στο σκέλος PVd, το 100% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανοσορρυθμιστικό παράγοντα (λεναλιδομίδη, θαλιδομίδη), το 93% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος (βορτεζομίπη, καρφιλζομίπη, ιξαζομίπη), το 29% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αντι-CD38 (δαρατουμουμάπη, ισατουξιμάπη, CD38) και το 56% των ασθενών είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε ASCT. Το 76% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί σε θεραπεία με ανοσορρυθμιστικό παράγοντα, το 24% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί σε θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος και το 24% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί σε θεραπεία με αντι-CD38.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπελανταμάπη μαφοντοτίνη σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη είχαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS στον συνολικό πληθυσμό σε σύγκριση με τον συνδυασμό πομαλιδομίδης, βορτεζομίδης και δεξαμεθαζόνης. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας τη στιγμή της πρώτης ενδιάμεσης ανάλυσης (περικοπή δεδομένων στις 29 Ιανουαρίου 2024) παρουσιάζονται στον Πίνακα 7 και στις Εικόνες 3 και 4.

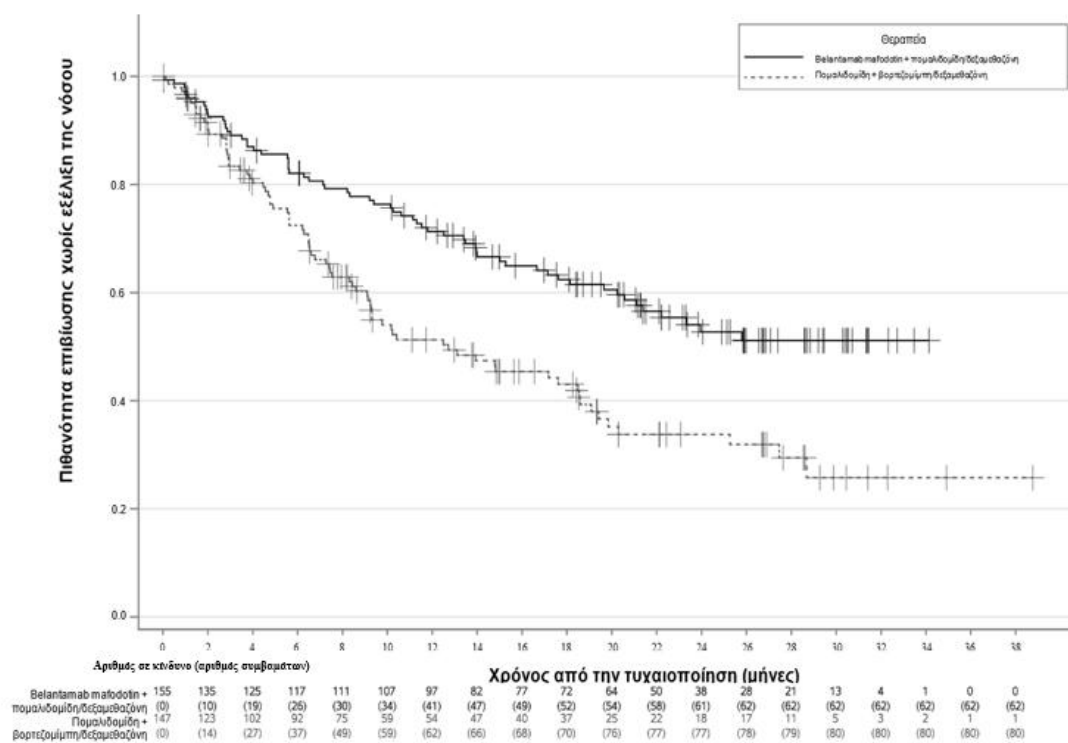
Πίνακας 7: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στη μελέτη DREAMM-8

Πίνακας 7: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στη μελέτη BCRKLMM-0		
	Μπελανταμάπη μαφοντοτίνη συν πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (BPd) ^a N = 155	Πομαλιδομίδη συν βορτεζομίπη και δεξαμεθαζόνη (PVd) ^a N = 147
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο		
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)^b		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	62 (40)	80 (54)
Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI) ^{c, d, e}	NR (20,6, NR)	12,7 (9,1, 18,5)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^f	0,52 (0,37, 0,73)	
Τιμή p ^g	<0,001	
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία^h		
Συνολική επιβίωση (OS)		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	49 (32)	56 (38)
Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI) ^c	NR (33, NR)	NR (25,2, NR)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^f	0,77 (0,53, 1,14)	
Ποσοστό αρνητικότητας για ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD)^{b, i, j}		
Ποσοστό ασθενών (95% CI)	23.9 (17.4, 31.4)	4.8 (1.9, 9.6)

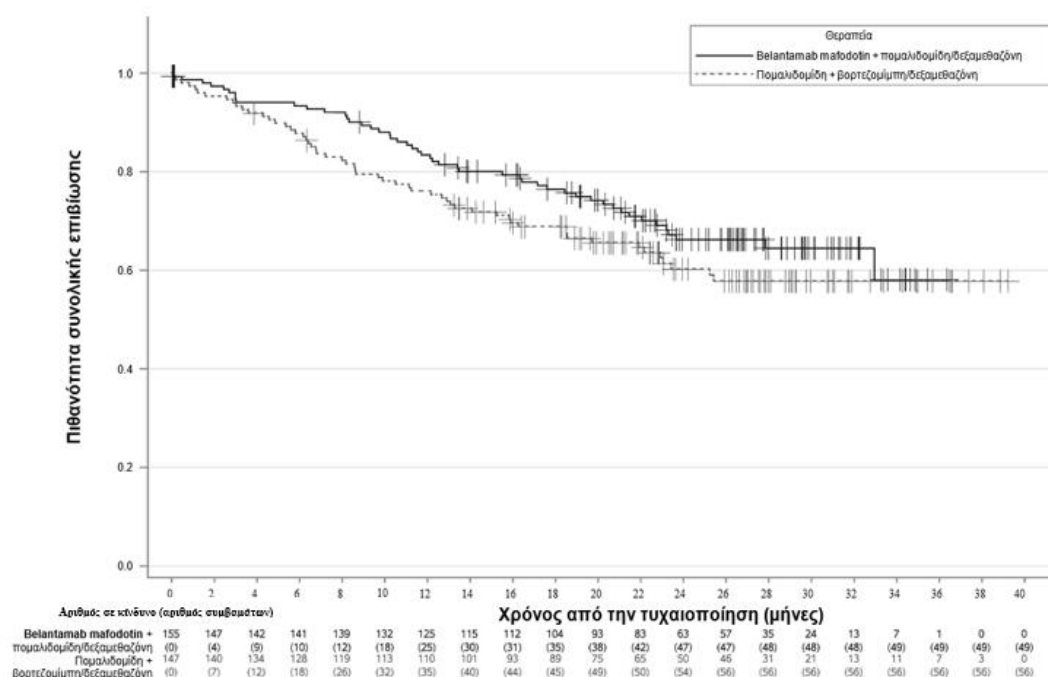
CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NR = δεν επιτεύχθηκε.

- ^a Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας βασίζονται στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT).
- ^b Η ανταπόκριση βασίστηκε στην IRC σύμφωνα με τα κριτήρια της IMWG.
- ^c Με τη μέθοδο Brookmeyer και Crowley.
- ^d Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 21,8 μήνες.
- ^e Τη στιγμή της περικοπής των δεδομένων (29 Ιανουαρίου 2024).
- ^f Με βάση διαστρωματωμένο μοντέλο παλινδρόμησης Cox.
- ^g Μονόπλευρη τιμή p με βάση διαστρωματωμένο έλεγχο log-rank.
- ^h Δεν έχει επιτευχθεί στατιστική σημαντικότητα για τα αποτελέσματα.
- ⁱ Για ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση ή καλύτερη.
- ^j Εκτιμήθηκε με NGS σε όριο 10^{-5} .

Εικόνα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την IRC στη μελέτη DREAMM-8



Εικόνα 4: Καμπύλη Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης στη μελέτη DREAMM-8



Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Blenrep σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο πολλαπλό μυέλωμα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η μέγιστη συγκέντρωση του ADC μελανταμάμπης μαφοντοτίνης επιτεύχθηκε στο τέλος της έγχυσης ή λίγο μετά από αυτό, ενώ οι μέγιστες συγκεντρώσεις του cys-mcMMAF επιτεύχθηκαν ~24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης.

Ο Πίνακας 8 περιγράφει τη φαρμακοκινητική της μελανταμάμπης μαφοντοτίνης για δόσεις 2,5 mg/kg την Ημέρα 1 του Κύκλου 1 στο τέλος του πρώτου διαστήματος 3 εβδομάδων.

Πίνακας 8: Φαρμακοκινητική της μπελανταμάμπης μαφοντοτίνης στο τέλος του πρώτου διαστήματος 3 εβδομάδων^a

	AUC ^b	C _{avg21}	C _{max}	C _{tau}
ADC (%)	3.950 mcg•h/mL (30,6)	7,83 mcg/mL (30,6)	43,7 mcg/mL (22,1)	2,03 mcg/mL (62,5)
cys-mcMMAF (%)	94,2 ng•h/mL (42,3)	0,243 ng/mL (42,4)	0,976 ng/mL (45,3)	–

ADC = σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου, AUC = Περιοχή κάτω από την καμπύλη, C_{avg21} = μέση συγκέντρωση μπελανταμάμπης μαφοντοτίνης σε διάστημα 21 ημερών, C_{max} = μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα, C_{tau} = συγκέντρωση στο τέλος του δοσολογικού μεσοδιαστήματος.

^a Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως γεωμετρική μέση τιμή (%CV), βάσει μοντέλων πληθυσμιακής PK.

^b Η AUC για το ADC είναι AUC_(0-21ημέρες) και AUC_(0-7ημέρες) για το cys-mcMMAF.

Η συσσώρευση της μπελανταμάμπης μαφοντοτίνης (ADC) ήταν ελάχιστη έως μέτρια (η αναλογία από τον κύκλο 3 έως τον κύκλο 1 ήταν 1,13 για τη C_{max} και 1,58 για την AUC) και η συσσώρευση του cys-mcMMAF ήταν αμελητέα, όπως παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες με το δοσολογικό σχήμα κάθε 3 εβδομάδες.

Κατανομή

In vitro, το cys-mcMMAF επέδειξε χαμηλή σύνδεση με πρωτεΐνες (70% μη δεσμευμένο σε συγκέντρωση 5 ng/mL) στο ανθρώπινο πλάσμα κατά τρόπο εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση.

Βάσει της ανάλυσης πληθυσμιακής ΦΚ, η γεωμετρική μέση τιμή (γεωμετρικός CV%) για τον όγκο κατανομής της μπελανταμάμπης μαφοντοτίνης σε σταθερή κατάσταση ήταν 10,8 l (22%).

Βιομετασχηματισμός

Το τμήμα της μπελανταμάμπης μαφοντοτίνης που αποτελείται από το μονοκλωνικό αντίσωμα αναμένεται να υποβληθεί σε πρωτεόλυση σε μικρά πεπτίδια και μεμονωμένα αμινοξέα μέσω πανταχού παρόντων πρωτεολυτικών ενζύμων. Το cys-mcMMAF είχε περιορισμένη μεταβολική κάθαρση σε μελέτες επώασης ηπατικού κλάσματος S9 στον άνθρωπο.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το cys-mcMMAF δεν είναι αναστολέας, επαγωγέας ή ευαίσθητο υπόστρωμα ενζύμων του κυτοχρώματος P450, αλλά είναι υπόστρωμα του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP)1B1 και OATP1B3, της πρωτεΐνης που συσχετίζεται με αντοχή σε πολλαπλά φάρμακα (MRP)1, MRP2, MRP3, της αντλίας απέκκρισης χολικών αλάτων (BSEP) και πιθανό υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με αναστολείς ή επαγωγείς αυτών των ενζύμων και μεταφορέων.

Αποβολή

Με βάση την ανάλυση πληθυσμιακής ΦΚ από ασθενείς που έλαβαν μπελανταμάμπη μαφοντοτίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, η γεωμετρική μέση τιμή (γεωμετρικής CV%) της αρχικής συστηματικής κάθαρσης (CL) της μπελανταμάμπης μαφοντοτίνης (ADC) ήταν 0,901 l/ημέρα (40%) και ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής ήταν 13 ημέρες (26%). Μετά τη θεραπεία, η CL σε σταθερή κατάσταση ήταν 0,605 l/ημέρα (43%) ή περίπου 33% χαμηλότερη από την αρχική συστηματική CL με χρόνο ημίσειας αποβολής 17 ημερών (31%).

Το κλάσμα του αμετάβλητου cys-mcMMAF που απεκκρίθηκε στα ούρα δεν ήταν σημαντικό (περίπου 18% της δόσης) μετά τη δόση του κύκλου 1, χωρίς ενδείξεις άλλων μεταβολιτών που σχετίζονται με την MMAF.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η μπελνταμίνη μαφοντοτίνη εμφανίζει φαρμακοκινητική αναλογική προς τη δόση στο συνιστώμενο δοσολογικό εύρος, με μείωση της κάθαρσης με την πάροδο του χρόνου.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Με βάση έναν πληθυσμό ασθενών ηλικίας 32 έως 89 ετών, η ηλικία δεν ήταν σημαντική συμμεταβλητή στις αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 15-29 mL/min, n = 8), η C_{max} της μπελνταμίνης μαφοντοτίνης μειώθηκε κατά 23% και η $AUC_{(0-tau)}$ μειώθηκε κατά 16% σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR $\geq$ 60 mL/min, n = 8). Για το cys-mcMMAF, η C_{max} και η $AUC_{(0-168h)}$ μειώθηκαν κατά 56% και 44%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Η νεφρική λειτουργία (eGFR 12-150 mL/min) δεν ήταν σημαντική συμμεταβλητή στις αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής στις οποίες συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ήπια (eGFR 60-89 mL/min), μέτρια (eGFR 30-59 mL/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 mL/min χωρίς ανάγκη αιμοκάθαρσης). Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ΦΚ της μπελνταμίνης μαφοντοτίνης για ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (eGFR < 15 mL/min που απαιτεί αιμοκάθαρση, n = 5).

Η μπελνταμίνη μαφοντοτίνη δεν αναμένεται ότι θα απομακρύνεται μέσω αιμοκάθαρσης λόγω του μοριακού της μεγέθους. Παρότι το ελεύθερο cys-mcMMAF μπορεί να απομακρυνθεί μέσω αιμοκάθαρσης, η συστηματική έκθεση στο cys-mcMMAF είναι πολύ χαμηλή και δεν έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια με βάση την ανάλυση έκθεσης-ανταπόκρισης.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Η ηπατική λειτουργία, σύμφωνα με την ταξινόμηση της Ομάδας Εργασίας για την Οργανική Δυσλειτουργία του Εθνικού Ιδρύματος για τον Καρκίνο, δεν ήταν σημαντική συμμεταβλητή στις αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής στις οποίες συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, ήπια (τιμή ολικής χολερυθρίνης > ULN έως $\leq 1,5 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST ή τιμή ολικής χολερυθρίνης $\leq$ ULN με τιμή AST > ULN) ή μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (τιμή ολικής χολερυθρίνης > $1,5 \times$ ULN έως $\leq 3 \times$ ULN και οποιοδήποτε επίπεδο AST). Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με μέτρια (n = 5) ή σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (n = 1, τιμή ολικής χολερυθρίνης > $3 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) στις αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής.

Σωματικό βάρος

Το σωματικό βάρος (37 έως 170 kg) ήταν σημαντική συμμεταβλητή στις αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, αλλά αυτή η επίδραση ρυθμίζεται από το αναλογικό προς το βάρος δοσολογικό σχήμα (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογία σε ζώα και φαρμακολογία

Σε μη κλινικές δοκιμές, τα κύρια ανεπιθύμητα ευρήματα (που σχετίζονταν άμεσα με τη μπελνταμίνη μαφοντοτίνη) σε αρουραίους και πιθήκους, σε παρόμοιες τιμές έκθεσης με τη συνιστώμενη κλινική δόση των 2,5 mg/kg, ήταν αυξημένα ηπατικά ένζυμα, που μερικές φορές συσχετίζονταν με ηπατοκυτταρική νέκρωση σε δόση ≥ 10 και ≥ 3 mg/kg, αντίστοιχα, και αυξήσεις στα κυψελιδικά μακροφάγα σχετιζόμενες με ηωσινοφιλικό υλικό στους πνεύμονες σε δόσεις

≥ 3 mg/kg (μόνο στους αρουραίους). Τα περισσότερα ευρήματα σε ζώα σχετίζονταν με το συζευγμένο κυτταροτοξικό φάρμακο. Οι ιστοπαθολογικές μεταβολές που παρατηρήθηκαν στους όρχεις και στους πνεύμονες, δεν ήταν αναστρέψιμες στους αρουραίους.

Σε αρουραίους και κουνέλια παρατηρήθηκε νέκρωση μεμονωμένων κυττάρων στο επιθήλιο του κερατοειδούς και/ή αυξημένες μιτώσεις επιθηλιακών κυττάρων του κερατοειδούς. Σε κουνέλια παρατηρήθηκε φλεγμονή του στρώματος του κερατοειδούς που συσχετιζόταν με επιφανειακή θόλωση και αγγείωση. Η πρόσληψη της μπελανταμάμπης μαφοντοτίνης από τα κύτταρα σε όλο τον οργανισμό πραγματοποιήθηκε μέσω ενός μηχανισμού που δεν σχετίζεται με την έκφραση του υποδοχέα του BCMA στην κυτταρική μεμβράνη.

Καρκινογένεση/μεταλλαξιγένεση

Η μπελανταμάμπη μαφοντοτίνη ήταν γονοτοξικό σε μία *in vitro* δοκιμασία ελέγχου μικροπυρήνων σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα, εύρημα που συνάδει με τη φαρμακολογική επίδραση της διαμεσολαβούμενης από το cys-mcMMAF διαταραχής των μικροσωληνίσκων που προκαλεί ανευλοειδία.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης ή οριστικές μελέτες γονοτοξικότητας με τη μπελανταμάμπη μαφοντοτίνη

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση των δυνητικών επιδράσεων της μπελανταμάμπης μαφοντοτίνης στην αναπαραγωγή ή την ανάπτυξη. Ο μηχανισμός δράσης είναι η θανάτωση των ταχέως διαιρούμενων κυττάρων, η οποία θα επηρέαζε το αναπτυσσόμενο έμβρυο που έχει ταχέως διαιρούμενα κύτταρα. Υπάρχει επίσης δυνητικός κίνδυνος κληρονομικών μεταβολών μέσω ανευλοειδίας στα θηλυκά γαμετικά κύτταρα.

Επιδράσεις στα αρσενικά και θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα έχουν παρατηρηθεί σε ζώα σε δόσεις ≥ 10 mg/kg, δηλαδή περίπου 4 φορές μεγαλύτερες από την έκθεση με την κλινική δόση. Ωχρινοποιημένα ανωορρηκτικά θυλάκια παρατηρήθηκαν στις ωοθήκες αρουραίων μετά από 3 εβδομαδιαίες δόσεις. Τα ευρήματα σε αρσενικά αναπαραγωγικά όργανα, τα οποία ήταν ανεπιθύμητα και παρουσίασαν εξέλιξη μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσεων σε αρουραίους, περιλάμβαναν σημαντική εκφύλιση/ατροφία των σπερματικών σωληναρίων που γενικά δεν αναστράφηκε μετά τη διακοπή της χορήγησης των δόσεων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διϋδρικό κιτρικό νάτριο
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ (E330)
Διυδρική τρεαλόζη
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας
Πολυσορβικό 80 (E433)

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

4 χρόνια.

Ανασυσταθέν διάλυμα

Το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί για έως 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C - 25 °C) ή να φυλαχθεί σε ψυγείο (2 °C - 8 °C) για έως 4 ώρες. Μην καταψύχετε.

Αραιωμένο διάλυμα

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί σε ψυγείο (2 °C - 8 °C) πριν από τη χορήγηση για έως 24 ώρες. Μην καταψύχετε. Εάν φυλάσσεται σε ψυγείο, αφήνετε το αραιωμένο διάλυμα να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση.

Το αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C - 25 °C) για μέγιστο διάστημα 6 ωρών (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blenrep 70 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Φιαλίδιο από γυαλί τύπου 1 των 6 mL που περιέχει 70 mg κόνεως σφραγισμένο με ελαστικό πώμα εισχώρησης από βρωμοβουτύλιο και κάλυμμα αλουμινίου με πλαστικό αφαιρούμενο πώμα.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο

Blenrep 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Φιαλίδιο από γυαλί τύπου 1 των 6 mL που περιέχει 100 mg κόνεως σφραγισμένο με ελαστικό πώμα εισχώρησης από βρωμοβουτύλιο και κάλυμμα αλουμινίου με πλαστικό αφαιρούμενο πώμα.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Απαιτείται προσοχή κατά τον χειρισμό και την προετοιμασία του Blenrep. Ακολουθήστε τις διαδικασίες για τον ενδεδειγμένο χειρισμό και την απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Παρασκευή διαλύματος για έγχυση

Το Blenrep είναι ένα κυτταροτοξικό αντικαρκινικό φαρμακευτικό προϊόν. Πρέπει να τηρούνται οι ενδεδειγμένες διαδικασίες χειρισμού. Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική για την ανασύσταση και την αραιώση του προς χορήγηση διαλύματος.

Υπολογίστε τη δόση (mg), τον συνολικό όγκο (mL) του διαλύματος που απαιτείται και τον αριθμό των φιαλιδίων που χρειάζονται με βάση το πραγματικό σωματικό βάρος του ασθενούς (kg).

Ανασύσταση

1. Βγάλτε το(τα) φιαλίδιο(-α) του Blenrep από το ψυγείο και αφήστε το(τα) να επανέλθει(-ουν) σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 10 λεπτά.
2. Ανασυστήστε κάθε φιαλίδιο των 70 mg με 1,4 mL ύδατος για ενέσιμα, έτσι ώστε να επιτευχθεί συγκέντρωση 50 mg/mL. Ανακινήστε κυκλικά και απαλά το φιαλίδιο για να βοηθήσετε στη διάλυση. Μην ανακινείτε έντονα.

Ανασυστήστε κάθε φιαλίδιο των 100 mg με 2 mL ύδατος για ενέσιμα, έτσι ώστε να επιτευχθεί συγκέντρωση 50 mg/mL. Ανακινήστε κυκλικά και απαλά το φιαλίδιο για να βοηθήσετε στη διάλυση. Μην ανακινείτε έντονα.

3. Επιθεωρήστε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για την παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμού. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως κίτρινο-καφέ υγρό. Απορρίψτε το ανασυσταθέν διάλυμα εάν παρατηρηθεί άλλη εξωγενής σωματιδιακή ύλη εκτός από διαφανή προς λευκά πρωτεϊνούχα σωματίδια.

Αραίωση

1. Αναρροφήστε τον απαραίτητο όγκο για την υπολογισμένη δόση από κάθε φιαλίδιο.
2. Προσθέστε την απαραίτητη ποσότητα του Blenrep στον ασκό έγχυσης που περιέχει 250 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα με απαλή αναστροφή. Η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να είναι μεταξύ 0,2 mg/mL και 2 mg/mL. Μην ανακινείτε έντονα.
3. Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένο ανασυσταθέν διάλυμα Blenrep που έχει απομείνει στο φιαλίδιο.

Εάν το αραιωμένο διάλυμα δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, μπορεί να φυλαχθεί σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C) για έως 24 ώρες πριν από τη χορήγηση. Εάν φυλάσσεται σε ψυγείο, αφήνετε το αραιωμένο διάλυμα να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση. Το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C - 25 °C) για μέγιστο διάστημα 6 ωρών (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης).

Χορήγηση

1. Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα με ενδοφλέβια έγχυση μόνο και σε διάστημα περίπου 30 λεπτών χρησιμοποιώντας σετ έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο ή πολυολεφίνη. Σε περίπτωση που ο χρόνος χορήγησης μπορεί να παραταθεί πέραν των 30 λεπτών, δεν πρέπει να υπερβαίνεται ο επιτρεπόμενος χρόνος χρήσης των 6 ωρών, στον οποίον συμπεριλαμβάνεται τόσο η προετοιμασία όσο και η χορήγηση της δόσης.
2. Δεν απαιτείται διήθηση του αραιωμένου διαλύματος. Ωστόσο, εάν το αραιωμένο διάλυμα διηθηθεί, συνιστάται η χρήση φίλτρου 0,2 µm ή 0,22 µm με βάση σουλφονικό πολυαιθέρα (PES).

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24

Ιρλανδία
D24 YK11

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Blenrep 70 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
EU/1/25/1948/001

Blenrep 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
EU/1/25/1948/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Asolana, 90,
San Polo di Torrile, Parma 43056,
Ιταλία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Asolana, 90,
San Polo di Torrile, Parma 43056,
Ιταλία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή. (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Blenrep σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρμόδια Αρχή για το περιεχόμενο και τη μορφή των εκπαιδευτικών υλικών, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιονδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το Blenrep, όλοι οι επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να συνταγογραφήσουν ή να διανείμουν το Blenrep, καθώς και οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν το Blenrep, έχουν πρόσβαση στα/έχουν λάβει τα ακόλουθα εκπαιδευτικά υλικά που θα διανεμηθούν με τις οδούς υλοποίησης που έχουν συμφωνηθεί με την ΕΑΑ:

- Εκπαιδευτικά υλικά για επαγγελματίες υγείας
- Εκπαιδευτικά υλικά για ασθενείς
- Κάρτα ασθενούς

Τα εκπαιδευτικά υλικά για επαγγελματίες υγείας περιέχουν τα ακόλουθα κύρια μηνύματα:

- Λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τις οφθαλμικές επιδράσεις της μελανταμάμπης μαφοντοτίνης, συμπεριλαμβανομένης της κατάλληλης βαθμολόγησης.
- Περιγραφή των απαιτούμενων οφθαλμολογικών εξετάσεων για τους ασθενείς που λαμβάνουν μελανταμάμπη μαφοντοτίνη που πρέπει να διεξάγονται πριν από κάθε μία από τις πρώτες 4 δόσεις της μελανταμάμπης μαφοντοτίνης και σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις στη συνέχεια:
 - Βιομικροσκοπικός έλεγχος για την παροχή λεπτομερών πληροφοριών σχετικά με την επίδραση της μελανταμάμπης μαφοντοτίνης στους οφθαλμούς, συμπεριλαμβανομένων ευρημάτων σε εξέταση του κερατοειδούς όπως επιφανειακή διάστικτη κερατοειδοπάθεια, μεταβολές του επιθηλίου που ομοιάζουν με μικροκύστες και θολερότητα με ή χωρίς μεταβολές στην οπτική οξύτητα.
 - Μέτρηση της βέλτιστης διορθωμένης οπτικής οξύτητας για να υπάρχει ένα μέτρο της επίδρασης των όποιων ευρημάτων από την εξέταση του κερατοειδούς στην οπτική οξύτητα.
- Κύρια μηνύματα που πρέπει να μεταφέρονται στους ασθενείς κατά τη διάρκεια της παροχής συμβουλών:
 - Ενημερώστε τους ασθενείς ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενδέχεται να εμφανιστούν οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες.
 - Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να χορηγούν τεχνητά δάκρυα χωρίς συντηρητικά τουλάχιστον 4 φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
 - Οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν να χρησιμοποιούν φακούς επαφής έως το τέλος της θεραπείας.
 - Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευόνται τον αιματολόγο/ογκολόγο τους εάν εμφανιστούν οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τα εκπαιδευτικά υλικά για τους ασθενείς περιέχουν τα ακόλουθα κύρια μηνύματα:

- Περιγραφή των οφθαλμικών προβλημάτων που έχουν αναφερθεί με τη μελανταμάμπη μαφοντοτίνης τα οποία μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- οφθαλμολογικές εξετάσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από κάθε μία από τις πρώτες 4 δόσεις της μελανταμάμπης μαφοντοτίνης και σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις στη συνέχεια.
- Βασικές πληροφορίες για την ανατομία και τη φυσιολογία του οφθαλμού και περιγραφή των οφθαλμολογικών εξετάσεων.
- Οι ασθενείς που εμφανίζουν οφθαλμικά προβλήματα ενδέχεται να χρήζουν προσαρμογής της δόσης της θεραπείας τους με μελανταμάμπη μαφοντοτίνη, που σημαίνει είτε μείωση της δόσης είτε αλλαγή του χρονικού διαστήματος μεταξύ των δόσεων. Ο ιατρός σας μπορεί επίσης να σας ζητήσει να επισκεφτείτε έναν οφθαλμίατρο.
- Ενημερώστε τον αιματολόγο/ογκολόγο σας για οποιοδήποτε ιστορικό προβλημάτων στην όραση ή στα μάτια.
- Εάν εμφανίσετε μεταβολές στην όρασή σας ενώ λαμβάνετε τη μελανταμάμπη μαφοντοτίνης, επικοινωνήστε με τον αιματολόγο/ογκολόγο σας.

- Ο γιατρός θα σας ζητήσει να χρησιμοποιείτε οφθαλμικές σταγόνες που ονομάζονται τεχνητά δάκρυα χωρίς συντηρητικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Να τις χορηγείτε σύμφωνα με τις οδηγίες.
- Εργαλεία παρακολούθησης της χορήγησης των οφθαλμικών σταγόνων και των ραντεβού.

Η κάρτα ασθενούς περιέχει τα ακόλουθα κύρια μηνύματα:

- Αναφέρει ότι ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία με μπελανταμάμπη μαφοντοτίνη, το οποίο είναι γνωστό ότι προκαλεί σοβαρές οφθαλμικές επιδράσεις (συμπεριλαμβανομένης της κερατοειδοπάθειας) και περιέχει στοιχεία επικοινωνίας για τον συνταγογράφωντα αιματολόγο/ογκολόγο και τον οφθαλμίατρο.
- Θα πρέπει να επιδεικνύεται στον ιατρό κατά τη διάρκεια των τακτικών επισκέψεων παρακολούθησης.
- Οι ασθενείς πρέπει να επιδεικνύουν την κάρτα ασθενούς στον φαρμακοποιό για να προμηθευτούν τεχνητά δάκρυα χωρίς συντηρητικά για χρήση, σύμφωνα με τις οδηγίες.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BLENREP 70 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
μπελανταμάμνη μαφοντοτίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 70 mg μπελανταμάμνης μαφοντοτίνης (50 mg/mL μετά την ανασύσταση)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: διωδρικό κιτρικό νάτριο, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, διωδρική τρεαλόζη, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, πολυσορβικό 80. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια έγχυση μετά από ανασύσταση και αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για μία χρήση μόνο.

Πατήστε εδώ για να ανοίξετε.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό: χειρισμός με προσοχή.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ιρλανδία, D24 YK11

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1948/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

BLENREP 70 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα
μπελανταμάμπη μαφοντοτίνη
IV
κυτταροτοξικό

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

70 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BLENREP 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
μπελανταμάμπη μαφοντοτίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg μπελανταμάμπης μαφοντοτίνης (50 mg/mL μετά την ανασύσταση)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: διωδρικό κιτρικό νάτριο, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, διωδρική τρεαλόζη,
αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, πολυσορβικό 80. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για
περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια έγχυση μετά από ανασύσταση και αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για μία χρήση μόνο.

Πατήστε εδώ για να ανοίξετε.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό: χειρισμός με προσοχή.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ιρλανδία, D24 YK11

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1948/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

BLNREP 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα
μπελανταμάμπη μαφοντοτίνη
IV
κυτταροτοξικό

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

100 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Blenrep 70 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Blenrep 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
μπελανταμάμπη μαφοντοτίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Blenrep και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Blenrep
3. Πώς χορηγείται το Blenrep
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Blenrep
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Blenrep και ποια είναι η χρήση του

Το Blenrep περιέχει τη δραστική ουσία μπελανταμάμπη μαφοντοτίνη. Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα για τη θεραπεία ενηλίκων που έχουν καρκίνο στον μυελό των οστών ο οποίος ονομάζεται πολλαπλό μυέλωμα.

Η μπελανταμάμπη μαφοντοτίνη αποτελείται από ένα *μονοκλωνικό αντίσωμα* που είναι συνδεδεμένο σε έναν κυτταροτοξικό παράγοντα (ένας τύπος αντικαρκινικού φαρμάκου). Το μονοκλωνικό αντίσωμα είναι μία πρωτεΐνη που έχει σχεδιαστεί για να βρίσκει τα καρκινικά κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος στον οργανισμό σας και να συνδέεται σε αυτά. Μόλις συνδεθεί στα καρκινικά κύτταρα, ο κυτταροτοξικός παράγοντας απελευθερώνεται στο εσωτερικό των κυττάρων και τα θανατώνει.

Το Blenrep θα σας χορηγηθεί μαζί με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος:

- βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη, ή
- πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη.

Είναι σημαντικό να διαβάσετε τα φύλλα οδηγιών χρήσης για αυτά τα άλλα φάρμακα. Εάν έχετε οποιεσδήποτε απορίες σχετικά με αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Blenrep

Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί το Blenrep:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη μπελανταμάμπη μαφοντοτίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

➔ **Απευθυνθείτε στον γιατρό σας** εάν νομίζετε ότι αυτό ισχύει για εσάς.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Blenrep εάν έχετε:

Οφθαλμολογικά προβλήματα

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στην επιφάνεια του ματιού σας οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε αλλαγές στην όραση, θαμπή όραση και ξηροφθαλμία.

Θα πρέπει να υποβληθείτε σε οφθαλμολογική εξέταση από έναν οφθαλμίατρο πριν από κάθε μία από τις πρώτες 4 δόσεις αυτού του φαρμάκου. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Blenrep ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να υποβληθείτε σε επιπλέον οφθαλμολογικές εξετάσεις. Ακόμα και εάν η όρασή σας φαίνεται ότι είναι καλή, είναι σημαντικό να υποβάλλεστε σε οφθαλμολογικούς ελέγχους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο, επειδή ορισμένες μεταβολές μπορεί να εμφανιστούν χωρίς συμπτώματα και μπορούν να εντοπιστούν μόνο κατά τη διάρκεια της οφθαλμολογικής εξέτασης.

➔ **Μη χρησιμοποιείτε φακούς επαφής** κατά τη διάρκεια της θεραπείας, εκτός εάν σας το έχει συστήσει ο οφθαλμίατρός σας.

Ο γιατρός θα σας ζητήσει να χρησιμοποιείτε οφθαλμικές σταγόνες που ονομάζονται τεχνητά δάκρυα χωρίς συντηρητικά τουλάχιστον 4 φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας για την ύγρανση και λίπανση των ματιών σας. Θα πρέπει να τις χρησιμοποιείτε σύμφωνα με τις οδηγίες.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε αλλαγές στην όρασή σας. Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση ή να αλλάξει τον χρόνο ανάμεσα στις δόσεις. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας ζητήσει να επισκεφτείτε έναν οφθαλμίατρο.

➔ **Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας** εάν έχετε θαμπή όραση ή άλλα προβλήματα με τα μάτια.

Μη φυσιολογικός μωλωπισμός και αιμορραγία

Το Blenrep μπορεί να μειώσει τον αριθμό των κυττάρων του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια, τα οποία βοηθούν στην πήξη του αίματος.

Τα συμπτώματα των χαμηλών επιπέδων αιμοπεταλίων (*θρομβοπενία*) περιλαμβάνουν:

- μη φυσιολογικό μωλωπισμό κάτω από το δέρμα,
- αιμορραγία που διαρκεί περισσότερο από ό,τι συνήθως μετά από μία εξέταση αίματος ή ένα κόψιμο του δέρματος,
- αιμορραγία από τη μύτη ή τα ούλα, ή πιο σοβαρή αιμορραγία.

Ο γιατρός θα σας ζητήσει να υποβληθείτε σε μία εξέταση αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας και σε τακτική βάση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Blenrep, για να ελέγξει ότι τα επίπεδα των αιμοπεταλίων σας είναι φυσιολογικά.

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν εμφανίσετε μη φυσιολογική αιμορραγία ή μωλωπισμό ή οποιαδήποτε συμπτώματα που σας ανησυχούν.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Το Blenrep χορηγείται με ενστάλαξη (*έγχυση*) σε μία φλέβα. Ορισμένα άτομα που λαμβάνουν εγχύσεις εμφανίζουν *αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση*. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μέσα σε 24 ώρες μετά την έγχυση. Σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να εμφανίσετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει πρήξιμο στο πρόσωπο, στα χείλη, στο στόμα, στη γλώσσα ή στον λαιμό, δυσκολία στην κατάποση ή στην αναπνοή ή οποιοδήποτε κνησμώδες εξάνθημα (*κνίδωση*).

➔ Για περισσότερα σημεία μίας αντίδρασης που σχετίζεται με την έγχυση, βλ. παράγραφο 4.

➔ **Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια** εάν πιστεύετε ότι μπορεί να εμφανίζετε αλλεργική αντίδραση.

Εάν στο παρελθόν είχατε παρουσιάσει μία αντίδραση σε έγχυση αυτού του φαρμάκου ή σε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο:

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας** πριν λάβετε άλλη έγχυση.

Πνευμονική φλεγμονή

Σοβαρή και απειλητική για τη ζωή φλεγμονή των πνευμόνων (*πνευμονίτιδα*) έχει εμφανιστεί σε ορισμένα άτομα που έλαβαν Blenrep.

Τα πιθανά συμπτώματα φλεγμονής των πνευμόνων περιλαμβάνουν:

- δύσπνοια,
- πόνο στο στήθος,
- νέα έναρξη ή επιδείνωση βήχα.

Εάν εμφανίζετε συμπτώματα πνευμονίτιδας, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να καθυστερήσει ή να διακόψει τη θεραπεία με Blenrep.

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν αναπτύξετε οποιαδήποτε προβλήματα στους πνεύμονες ή συμπτώματα που σχετίζονται με την αναπνοή σας που σας ανησυχούν.

Εάν έχετε ή είχατε παλαιότερα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β

Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν ενδέχεται να έχετε ή να είχατε παλαιότερα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β. Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει επανενεργοποίηση της λοίμωξης. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ελέγχει για σημεία λοίμωξης πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία ή συμπτώματα: κόπωση που επιδεινώνεται, κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών και σκουρόχρωμα ούρα. Εάν εμφανίζετε συμπτώματα λοίμωξης από ηπατίτιδα Β, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να καθυστερήσει ή να διακόψει τη θεραπεία με Blenrep.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Blenrep

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Κύηση

Δεν είναι γνωστό εάν το Blenrep επηρεάζει ένα αγέννητο μωρό. Η χρήση αυτού του φαρμάκου δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί:

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος:

- Ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε τεστ εγκυμοσύνης πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Blenrep.
- Πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική **αντισύλληψη** κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την τελευταία δόση του Blenrep.

Εάν είστε άνδρας που θα μπορούσε να αποκτήσει παιδί:

- Πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική **αντισύλληψη** κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του Blenrep.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Blenrep περνά στο μητρικό γάλα. Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 μήνες μετά την τελευταία δόση αυτού του φαρμάκου.

Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε.

Γονιμότητα

Στους άνδρες και τις γυναίκες που πρόκειται να λάβουν θεραπεία με αυτό το φάρμακο και επιθυμούν να αποκτήσουν παιδιά συνιστάται παροχή συμβουλών σχετικά με τη γονιμότητα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Blenrep μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στην όραση που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγήσετε ή να χρησιμοποιήσετε μηχανήματα.

➔ **Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανήματα** εκτός εάν είστε σίγουροι ότι η όρασή σας δεν έχει επηρεαστεί. Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουροι.

Το Blenrep περιέχει πολυσορβικό και νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,28 mg πολυσορβικού 80 (E433) σε κάθε φιαλίδιο των 70 mg και 0,4 mg πολυσορβικού 80 (E433) σε κάθε φιαλίδιο των 100 mg, που ισοδυναμούν με 0,2 mg/mL σε κάθε φιαλίδιο. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς χορηγείται το Blenrep

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια είναι η σωστή δόση του Blenrep. Η δόση υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος σας.

Το Blenrep χορηγείται μαζί με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος:

- Όταν χορηγείται μαζί με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη, η συνιστώμενη αρχική δόση του Blenrep είναι 2,5 mg ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος, κάθε 3 εβδομάδες.
- Όταν χορηγείται μαζί με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, η συνιστώμενη αρχική δόση του Blenrep είναι 2,5 mg ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος για την πρώτη δόση και στη συνέχεια 1,9 mg ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος, κάθε 4 εβδομάδες.

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας χορηγεί αυτό το φάρμακο ως έγχυση με ενστάλαξη σε μία φλέβα σε διάστημα 30 λεπτών.

Ο γιατρός σας θα συμφωνήσει μαζί σας πόσες θεραπείες χρειάζεστε. Η θεραπεία θα συνεχιστεί έως ότου η νόσος σας επιδεινωθεί ή εμφανίσετε μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας για τη διάρκεια της θεραπείας.

Πριν από την έγχυση πρέπει να εφαρμόσετε λιπαντικές και υγραντικές οφθαλμικές σταγόνες (τεχνητά δάκρυα χωρίς συντηρητικά). Πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε τις οφθαλμικές σταγόνες τουλάχιστον 4 φορές την ημέρα ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με Blenrep.

➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες** στην ενότητα «Οφθαλμολογικά προβλήματα» της παραγράφου 2 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Blenrep από την κανονική

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας χορηγούν αυτό το φάρμακο. Στην απίθανη περίπτωση που σας χορηγηθεί υπερβολική ποσότητα (υπερδοσολογία), ο γιατρός θα σας παρακολουθεί για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν παραλειφθεί μια δόση Blenrep

Για να διασφαλιστεί ότι η θεραπεία σας θα δράσει, είναι πολύ σημαντικό να πηγαίνετε σε όλα τα ραντεβού. Αν παραλείψετε ένα ραντεβού, κανονίστε άλλο ραντεβού το συντομότερο δυνατό.

➔ Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή το νοσοκομείο το συντομότερο δυνατόν για να προγραμματίσετε νέο ραντεβού.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να είναι σοβαρές. Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρουσιάσετε τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- COVID-19. Στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται:
 - πυρετός
 - ρίγη
 - βήχας
 - πονόλαιμος
 - συμφόρηση ή ρινική καταρροή
 - νέα απώλεια της γεύσης ή της όσφρησης.
- λοίμωξη των πνευμόνων (*πνευμονία*). Στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται:
 - δύσπνοια
 - πόνος στο στήθος
 - νέα έναρξη ή επιδείνωση βήχα.
- μη φυσιολογικός μωλωπισμός και αιμορραγία, λόγω χαμηλού αριθμού ενός τύπου κυττάρων του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια, τα οποία βοηθούν στην πήξη του αίματος (*θρομβοπενία*)
- ➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες** στην ενότητα με τίτλο «Μη φυσιολογικός μωλωπισμός και αιμορραγία» στην παράγραφο 2 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης.
- Χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (*ουδετεροπενία*), που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων. Στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται:
 - πυρετός
 - ρίγη
 - αίσθημα κούρασης.
- πυρετός (*πυρεξία*). Στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται:
 - ρίγη

- έξαψη.

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- COVID-19 λοίμωξη του πνεύμονα (πνευμονία). Στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται:
 - Δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή
 - βήχας
 - πόνος στο στήθος
 - πυρετός
 - υπερβολική κόπωση
 - σύγχυση.
- Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Ορισμένα άτομα μπορεί να εμφανίσουν αντιδράσεις αλλεργικού τύπου όταν λαμβάνουν μία έγχυση. Αυτές συνήθως εμφανίζονται εντός λίγων λεπτών ή ωρών, αλλά μπορεί να εμφανιστούν έως και 24 ώρες μετά τη θεραπεία. Στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται:

- έξαψη
- ρίγη
- πυρετός
- δύσπνοια
- ταχυπαλμία
- μείωση της αρτηριακής πίεσης.

➔ **Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια** εάν πιστεύετε ότι μπορεί να εμφανίζετε αντίδραση.

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- διαταραχή των αιμοφόρων αγγείων στο ήπαρ (*πυλαιο-κολποειδική αγγειακή διαταραχή*). Αυτή μπορεί να οδηγήσει σε:
 - μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος της ηπατικής λειτουργίας και μακροχρόνια προβλήματα, όπως αυξημένη πίεση των αιμοφόρων αγγείων στην κοιλιακή χώρα (*πυλαία υπέρταση*)
 - διόγκωση των αιμοφόρων αγγείων (*κίρσοι*) του σωλήνα που οδηγεί από το στόμα στο στομάχι (οισοφάγος)
 - ή συσσώρευση υγρού στην κοιλιακή χώρα που μπορεί να προκαλέσει κοιλιακό πόνο, αύξηση του σωματικού βάρους ή διόγκωση της κοιλιάς (*ασκίτης*).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το Blenrep όταν χορηγείται μαζί με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη και με το Blenrep όταν χορηγείται μαζί με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιοσδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- οφθαλμολογικά προβλήματα, όπως:
 - θαμπή όραση
 - αλλαγές στην επιφάνεια του ματιού σας
 - ξηροφθαλμία
 - ευαισθησία στο φως (*φωτοφοβία*)
 - αίσθηση ότι κάτι υπάρχει στο μάτι σας (αίσθηση ξένου σώματος στους οφθαλμούς)
 - ερεθισμός του ματιού

- ο πόνος του ματιού
- ο μειωμένη όραση
- ο θόλωση του φακού του ματιού (*καταρράκτης*).

➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες** στην ενότητα «Οφθαλμολογικά προβλήματα» της παραγράφου 2 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης.

- κρυολόγημα ή συμπτώματα κρυολογήματος, όπως βήχας, ρινική καταρροή ή πονόλαιμος (*λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος*)
- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων τα οποία μεταφέρουν το οξυγόνο στο αίμα (*αναιμία*), που προκαλεί αδυναμία και κόπωση
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων (*λεμφοπενία*)
- δυσκολία στην έλευση και διατήρηση του ύπνου, και κακή ποιότητα ύπνου (*αϋπνία*)
- βλάβη του νεύρου (*νευροπάθειες*)
- βήχας
- διάρροια
- ναυτία
- δυσκοιλιότητα
- μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος που υποδηλώνουν ηπατικά προβλήματα (*αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση και γ-γλουταμυλτρανσφεράση*)
- πόνος στις αρθρώσεις
- πόνος στην πλάτη
- αίσθημα κούρασης (*κόπωση*)

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- άλλα οφθαλμολογικά προβλήματα, που συμπεριλαμβάνουν:
 - ο αυξημένη παραγωγή δακρύων (*δακρύρροια*)
 - ο διπλή όραση (*διπλωπία*)
 - ο φαγούρα στα μάτια (*κνησμός του οφθαλμού*)
 - ο ενόχληση στο μάτι
 - ο έλκη στα μάτια, ενδεχομένως με λοίμωξη (*έλκος κερατοειδούς*)
 - ο προβλήματα με την όραση.
- λοίμωξη των μερών του σώματος που συλλέγουν και αποβάλλουν τα ούρα (*λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος*)
- φλεγμονή των αεραγωγών στους πνεύμονες (*βρογχίτιδα*)
- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων που βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων (*λευκοπενία*)
- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων με πυρετό (*εμπύρετη ουδετεροπενία*)
- χαμηλά επίπεδα αντισωμάτων που ονομάζονται «ανοσοσφαιρίνες» στο αίμα που βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων (*υπογαμμασφαιριναιμία*)
- μειωμένη όρεξη
- δυσκολία στην αναπνοή (*δύσπνοια*)
- εμετός
- εξάνθημα
- μη φυσιολογικά επίπεδα κρεατινοφωσφοκινάσης στο αίμα
- αφρώδη ούρα ή ούρα με φυσαλίδες που υποδηλώνουν υψηλό επίπεδο πρωτεΐνης στα ούρα σας (*λευκοματινουρία*)
- αδυναμία (*ασθένεια*)

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- επανεμφάνιση λοίμωξης από ηπατίτιδα Β εάν είχατε ηπατίτιδα Β στο παρελθόν
➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες** στην ενότητα με τίτλο «Εάν έχετε ή είχατε παλαιότερα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β» στην παράγραφο 2 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης.
- δύσπνοια, πόνοι στο στήθος και βήχας, λόγω φλεγμονής των πνευμόνων (*πνευμονίτιδα*)
➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες** στην ενότητα «Φλεγμονή των πνευμόνων» της παραγράφου 2 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί (μη γνωστής συχνότητας):

- μειωμένη ευαισθησία (*υπαισθησία*) του κερατοειδούς (το διαφανές στρώμα μπροστά από το μάτι που καλύπτει την κόρη και την ίριδα).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Blenrep

Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας έχει την ευθύνη για τη φύλαξη αυτού του φαρμάκου και την ορθή απόρριψη οποιασδήποτε μη χρησιμοποιημένης ποσότητας του προϊόντος. Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται σε επαγγελματίες υγείας.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί για έως 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C - 25 °C) ή να φυλαχθεί σε ψυγείο (2 °C - 8 °C) για έως 4 ώρες. Μην καταψύχετε.

Το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί σε ψυγείο (2 °C - 8 °C) πριν από τη χορήγηση για έως 24 ώρες. Μην καταψύχετε. Εάν φυλάσσεται σε ψυγείο, αφήστε το αραιωμένο διάλυμα να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση. Το αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C - 25 °C) για μέγιστο διάστημα 6 ωρών.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ο επαγγελματίας υγείας σας θα απορρίψει οποιαδήποτε φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Blenrep

Η δραστική ουσία είναι η μελανταμάμπη μαφοντοτίνη Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 70 mg ή

100 mg μπελανταμάμπης μαφοντοτίνης, αντίστοιχα. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα περιέχει 50 mg μπελανταμάμπης μαφοντοτίνης ανά mL.

Τα άλλα συστατικά είναι διυδρικό κιτρικό νάτριο, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ (E330), διϋδρική τρεαλόζη, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας και πολυσορβικό 80 (E433) (βλ. παράγραφο 2 «Το Blenrep περιέχει πολυσορβικό και νάτριο»).

Εμφάνιση του Blenrep και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Blenrep 70 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό διάλυμα) και το Blenrep 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό διάλυμα) διατίθεται ως λευκή προς κίτρινη κόνις σε γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα εισχώρησης και πλαστικό αφαιρούμενο πώμα. Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ιρλανδία
D24 YK11

Παρασκευαστής

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torrile, Parma 43056
Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. zo.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland)Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Αναλυτικές οδηγίες για τη χρήση και τον χειρισμό, την ανασύσταση και τη χορήγηση

Η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια στον φάκελο του ασθενούς.

Απαιτείται προσοχή κατά τον χειρισμό και την προετοιμασία του Blenrep. Ακολουθήστε τις διαδικασίες για τον ενδεδειγμένο χειρισμό και την απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Το Blenrep είναι ένα κυτταροτοξικό αντικαρκινικό φαρμακευτικό προϊόν. Πρέπει να τηρούνται οι ενδεδειγμένες διαδικασίες χειρισμού. Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική για την ανασύσταση και την αραίωση του προς χορήγηση διαλύματος.

Υπολογίστε τη δόση (mg), τον συνολικό όγκο (mL) του διαλύματος που απαιτείται και τον αριθμό των φιαλιδίων που χρειάζονται με βάση το πραγματικό σωματικό βάρος του ασθενούς (kg).

Ανασύσταση

1. Βγάλτε το(τα) φιαλίδιο(-α) του Blenrep από το ψυγείο και αφήστε το(τα) να επανέλθει(-ουν) σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 10 λεπτά.
2. Ανασυστήστε κάθε φιαλίδιο των **70 mg** με **1,4 mL** αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα, έτσι ώστε να επιτευχθεί συγκέντρωση 50 mg/mL. Ανακινήστε κυκλικά και απαλά το φιαλίδιο για να βοηθήσετε στη διάλυση. Μην ανακινείτε έντονα.

Ανασυστήστε κάθε φιαλίδιο των **100 mg** με **2 mL** αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα, έτσι ώστε να επιτευχθεί συγκέντρωση 50 mg/mL. Ανακινήστε κυκλικά και απαλά το φιαλίδιο για να βοηθήσετε στη διάλυση. Μην ανακινείτε έντονα.

3. Επιθεωρήστε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για την παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμού. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως κίτρινο-καφέ υγρό. Απορρίψτε το ανασυσταθέν διάλυμα εάν παρατηρηθεί άλλη εξωγενής σωματιδιακή ύλη εκτός από διαφανή προς λευκά πρωτεϊνούχα σωματίδια.

Οδηγίες αραίωσης για ενδοφλέβια χρήση

1. Αναρροφήστε τον απαραίτητο όγκο για την υπολογισμένη δόση από κάθε φιαλίδιο.
2. Προσθέστε την απαραίτητη ποσότητα του Blenrep στον ασκό έγχυσης που περιέχει 250 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα με απαλή αναστροφή. Η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να είναι μεταξύ 0,2 mg/mL και 2 mg/mL. Μην ανακινείτε έντονα.
3. Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένο ανασυσταθέν διάλυμα Blenrep που έχει απομείνει στο φιαλίδιο.

Εάν το αραιωμένο διάλυμα δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, μπορεί να φυλαχθεί σε ψυγείο (2 °C - 8 °C) για έως 24 ώρες πριν από τη χορήγηση. Εάν φυλάσσεται σε ψυγείο, αφήνετε το αραιωμένο διάλυμα να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση. Το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C - 25 °C) για μέγιστο διάστημα 6 ωρών (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης).

Οδηγίες χορήγησης

1. Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα με ενδοφλέβια έγχυση μόνο σε διάστημα περίπου 30 λεπτών χρησιμοποιώντας σετ έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο ή πολυολεφίνη. Σε περίπτωση που ο χρόνος χορήγησης μπορεί να παραταθεί πέραν των 30 λεπτών, δεν πρέπει να

υπερβαίνεται ο επιτρεπόμενος χρόνος χρήσης των 6 ωρών, στον οποίον συμπεριλαμβάνεται τόσο η προετοιμασία όσο και η χορήγηση της δόσης.

2. Δεν απαιτείται διήθηση του αραιωμένου διαλύματος. Ωστόσο, εάν το αραιωμένο διάλυμα διηθηθεί, συνιστάται η χρήση φίλτρου 0,2 μm ή 0,22 μm με βάση σουλφονικό πολυαιθέρα (PES).

Απορρίψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.