

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BLENREP 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de polvo contiene 100 mg de belantamab mafodotina.

Tras la reconstitución la solución contiene 50 mg de belantamab mafodotina por ml.

Belantamab mafodotina es un anticuerpo conjugado que contiene belantamab, un anticuerpo monoclonal humanizado afucosilado IgG1k específico para el antígeno de maduración de células B (BCMA) producido utilizando tecnología de recombinación genética en una línea celular de mamífero (ovario de hámster chino) conjugado con maleimidocaproil monometil auristatina F (mcMMAF).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Polvo liofilizado de blanco a amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

BLENREP está indicado en monoterapia para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes adultos, que han recibido al menos cuatro terapias previas y cuya enfermedad es refractaria a un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador, y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 y que hayan demostrado progresión de la enfermedad en la última terapia.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con BLENREP debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple.

Cuidados de apoyo recomendados

Un oftalmólogo debe realizar a los pacientes un examen oftalmológico (incluida la agudeza visual y un examen con lámpara de hendidura) al inicio, antes de cada uno de los siguientes 3 ciclos de tratamiento, y durante el tratamiento cuando esté clínicamente indicado (ver sección 4.4).

Los médicos deben recomendar a los pacientes la administración de lágrimas artificiales sin conservantes al menos 4 veces al día desde el primer día de perfusión y continuar hasta completar el tratamiento, ya que esto puede reducir los síntomas corneales (ver sección 4.4).

Para pacientes con síntomas de ojo seco, se pueden considerar tratamientos adicionales según las recomendaciones de su oftalmólogo.

Posología

La dosis recomendada es 2,5 mg/kg de BLENREP administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Se recomienda que se continúe el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (ver sección 4.4).

Ajustes de dosis

Los ajustes de dosis recomendados por reacciones adversas corneales se proporcionan en la Tabla 1. La Tabla 2 proporciona los ajustes de dosis recomendados por otras reacciones adversas.

Manejo de las reacciones adversas corneales

Las reacciones adversas corneales pueden incluir hallazgos en el examen ocular y/o cambios en la agudeza visual (ver las secciones 4.4 y 4.8). El médico responsable del tratamiento debe revisar el informe del examen oftalmológico del paciente antes de la dosificación y debe determinar la dosis de BLENREP según los hallazgos más graves en el informe, del ojo más gravemente afectado, ya que ambos ojos pueden no verse afectados en el mismo grado (Tabla 1).

Durante el examen oftalmológico, el oftalmólogo debe evaluar los siguientes puntos:

- El/los hallazgo(s) del examen corneal y la disminución de la mejor agudeza visual corregida (MAVC).
- Si hay una disminución en la MAVC, se debe determinar la relación de los hallazgos del examen corneal con BLENREP.
- Se debe informar al médico responsable del tratamiento de la MAVC y de los resultados más graves del examen.

Tabla 1. Ajustes de dosis por reacciones adversas corneales

Categoría^a	Resultados del examen ocular	Ajuste de dosis recomendado
Leve	<i>Hallazgo(s) del examen corneal</i> Queratopatía superficial leve ^b <i>Cambios en la MAVC</i> Disminución de 1 línea desde la agudeza visual de Snellen basal	Continuar el tratamiento con la dosis actual.
Moderada	<i>Hallazgo(s) del examen corneal</i> Queratopatía superficial moderada ^c <i>Cambios en la MAVC</i> Disminución de 2 o 3 líneas desde la agudeza visual de Snellen basal (y no inferior a 20/200)	Retrasar el tratamiento hasta una mejoría a gravedad leve o mejor en los hallazgos del examen y de la MAVC. Considerar continuar el tratamiento con una dosis reducida de 1,9 mg/kg
Grave	<i>Hallazgo(s) del examen corneal</i> Queratopatía superficial grave ^d Defecto epitelial persistente ^e <i>Cambios en la MAVC</i> Disminución de más de 3 líneas desde la agudeza visual de Snellen basal	Retrasar hasta una mejoría a gravedad leve o mejor en los hallazgos del examen y de la MAVC. Considerar la interrupción del tratamiento cuando los síntomas empeoran y no responden a un adecuado manejo de los mismos.

^a La gravedad se define por el ojo más gravemente afectado, ya que ambos ojos pueden no verse afectados en el mismo grado.

^b Queratopatía superficial leve (empeoramiento documentado desde el inicio), con o sin síntomas.

^c Queratopatía superficial moderada con o sin depósitos parecidos a microquistes parcheados, turbidez subepitelial (periférica) o una nueva opacidad del estroma periférico.

^d Queratopatía superficial grave con o sin depósitos similares a microquistes difusos involucrando la córnea central, turbidez subepitelial (central) o una nueva opacidad del estroma central.

^e Un defecto persistente del epitelio puede provocar úlceras corneales. Debe tratarse enseguida y según esté clínicamente indicado por un oftalmólogo.

Tabla 2. Ajustes de dosis por otras reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Ajuste de dosis recomendado
Trombocitopenia (ver sección 4.4)	Grado 2-3: Recuento de plaquetas entre 25.000 y 75.000/microlitros	Considerar retrasar BLENREP y/o reducir la dosis de BLENREP a 1,9 mg/kg.
	Grado 4: Recuento de plaquetas menor de 25.000/microlitros	Retrasar BLENREP hasta que el recuento de plaquetas se recupere a Grado 3 o mejor. Considerar la reanudación con una dosis reducida de 1,9 mg/kg.
Reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4)	Grado 2 (moderado)	Interrumpir la perfusión y administrar tratamiento de apoyo. Una vez que los síntomas se resuelvan, reanudar la perfusión a una velocidad menor, reducida al menos un 50%.

	Grado 3 o 4 (grave)	Interrumpir la perfusión y administrar tratamiento de apoyo. Una vez que se resuelven los síntomas, reanudar la perfusión a una velocidad menor, reducida al menos un 50%. Si se produce una reacción anafiláctica o una reacción potencialmente mortal durante la perfusión, suspender permanentemente la perfusión e instaurar el tratamiento de emergencia adecuado.
--	------------------------	---

Las reacciones adversas se clasificaron de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos (CTCAE).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (TFGe ≥ 30 ml/min). Los datos en pacientes con insuficiencia renal grave son limitados para recomendar una dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (de bilirrubina mayor que el LSN a menor o igual que $1,5 \times$ LSN o aspartato transaminasa [AST] mayor que el LSN). Los datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada son limitados y no hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave para recomendar una dosis (ver sección 5.2).

Peso corporal

BLENREP no se ha estudiado en pacientes con un peso corporal < 40 kg o > 130 kg (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BLENREP en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

BLENREP es para uso intravenoso.

BLENREP debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario antes de su administración por perfusión intravenosa. BLENREP debe ser perfundido durante un mínimo de 30 minutos (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Reacciones adversas corneales

Se han notificado reacciones adversas corneales con el uso de BLENREP. Las reacciones adversas notificadas más comúnmente fueron la queratopatía o cambios epiteliales similares a microquistes en el epitelio corneal (al examinar el ojo) con o sin cambios en la agudeza visual, visión borrosa y síntomas de ojo seco. Los pacientes con antecedentes de ojo seco fueron más propensos a desarrollar cambios en el epitelio corneal. Los cambios en la agudeza visual pueden estar asociados con dificultades para conducir o manejar maquinaria (ver sección 4.7).

Los exámenes oftalmológicos, incluyendo la evaluación de la agudeza visual y el examen con lámpara de hendidura, se deben realizar al inicio, antes de cada uno de los siguiente 3 ciclos de tratamiento, y durante el tratamiento cuando esté indicado clínicamente. Se debe recomendar a los pacientes la administración de lágrimas artificiales sin conservantes al menos 4 veces al día durante el tratamiento (ver sección 4.2). Los pacientes deben evitar el uso de lentillas hasta el fin del tratamiento.

Los pacientes que sufran queratopatía con o sin cambios en la agudeza visual pueden requerir un ajuste de dosis (retraso y/o reducción) o la interrupción del tratamiento según la gravedad de los hallazgos (ver Tabla 1).

Se han notificado casos de úlcera corneal (queratitis ulcerosa e infecciosa) (ver sección 4.8). Estos casos deben manejarse de inmediato y según esté clínicamente indicado por un oftalmólogo. El tratamiento con BLENREP debe interrumpirse hasta que la úlcera corneal haya cicatrizado (ver Tabla 1).

Trombocitopenia

Se notificaron frecuentemente eventos trombocitopénicos (trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas) en el estudio 205678. La trombocitopenia puede ocasionar eventos graves de hemorragia, incluyendo hemorragia gastrointestinal e intracraneal.

Deben obtenerse hemogramas completos al inicio y controlarse durante el tratamiento según esté clínicamente indicado. Los pacientes que experimenten trombocitopenia de Grado 3 o 4 o aquellos con un tratamiento anticoagulante concomitante, pueden requerir una monitorización más frecuente y deben ser manejados con un retraso o una reducción de la dosis (ver Tabla 2). El tratamiento de soporte (por ejemplo, transfusiones de plaquetas) se debe proporcionar de acuerdo con la práctica clínica habitual.

Reacciones Relacionadas con la Perfusión

Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) con BLENREP. La mayoría de las RRP fueron de Grado 1-2 y se resolvieron en el mismo día (ver sección 4.8). Si se produce una reacción relacionada con la perfusión de grado 2 o mayor durante la administración, reduzca la velocidad de perfusión o interrumpa la perfusión en función de la gravedad de los síntomas. Proporcione el tratamiento médico apropiado y, si el paciente está estable, reinicie la perfusión a una velocidad menor. Si se producen RRP de Grado 2 o RRP superiores, administrar premedicación para las perfusiones subsiguientes (ver Tabla 2).

Neumonitis

Se han observado casos de neumonitis procedentes de notificación espontánea y de programas de uso compasivo durante el tratamiento con BLENREP, incluyendo eventos que podrían causar la muerte. Se debe realizar una evaluación de los pacientes con nuevos síntomas pulmonares inexplicables o que empeoran (por ejemplo, tos, disnea) para excluir una posible neumonitis. En caso de sospecha de neumonitis de Grado 3 o superior, se debe retrasar el tratamiento con BLENREP. Si se confirma neumonitis de Grado 3 o superior, se debe iniciar el tratamiento adecuado. BLENREP solo se debe reanudar después de una evaluación del beneficio-riesgo.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 100 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones con otros medicamentos con belantamab mafodotina. Según los datos *in vitro* y clínicos disponibles, existe un riesgo bajo de interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas de belantamab mafodotina con otros medicamentos (ver sección 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Mujeres

Se debe verificar si las mujeres en edad fértil están embarazadas antes del inicio del tratamiento con BLENREP.

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con BLENREP y durante 4 meses después de la última dosis.

Hombres

Los hombres con parejas del sexo femenino en edad fértil deberían usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con BLENREP y durante 6 meses tras la última dosis.

Embarazo

No hay datos del uso de BLENREP en mujeres embarazadas.

Basado en el mecanismo de acción del componente citotóxico monometil auristatina F (MMAF), belantamab mafodotina puede causar daño embrionario o fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (ver sección 5.3). Se sabe que la inmunoglobulina G (IgG) atraviesa la placenta, por lo que belantamab mafodotina tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo (ver sección 5.3).

BLENREP no debe ser utilizado durante el embarazo a no ser que el beneficio para la madre supere el potencial riesgo para el feto. Si una mujer embarazada debe ser tratada, se debe advertir claramente del potencial riesgo para el feto.

Lactancia

No se sabe si BLENREP se excreta en la leche humana. La inmunoglobulina G (IgG) se encuentra en la leche humana en pequeñas cantidades. Como belantamab mafodotina es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG y, basado en su mecanismo de acción, puede causar reacciones adversas graves en niños lactantes. Se debe aconsejar a las mujeres que interrumpan la lactancia antes del inicio del tratamiento con BLENREP y durante 3 meses después de la última dosis.

Fertilidad

Basado en los resultados en animales y el mecanismo de acción, belantamab mafodotina puede alterar la fertilidad en mujeres y hombres con capacidad reproductiva (ver sección 5.3).

Por lo tanto, las mujeres en edad fértil que deseen quedarse embarazadas en el futuro deben recibir asesoramiento antes de la terapia sobre la opción de congelar los óvulos antes del tratamiento. Se recomienda a los hombres tratados con este medicamento que congelen y almacenen muestras de espermatozoides antes del tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de BLENREP sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada (ver las secciones 4.4 y 4.8). Se debe advertir a los pacientes que tengan cuidado al conducir o utilizar máquinas, ya que BLENREP puede afectar a su visión.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de BLENREP fue evaluada en 95 pacientes que recibieron 2,5 mg/kg de BLENREP en el estudio 205678. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 30\%$) fueron queratopatía (71%) y trombocitopenia (38%). Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia fueron neumonía (7%), pirexia (7%) y RRP (3%). Un 9% de los pacientes que recibieron BLENREP suspendieron permanentemente el tratamiento debido a una reacción adversa, el 3% se relacionó con reacciones adversas oculares.

Tabla de las reacciones adversas

La Tabla 3 resume las reacciones adversas al medicamento que se notificaron en pacientes que recibieron la dosis recomendada de BLENREP, 2,5 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada agrupación por frecuencia, si procede, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en pacientes con mieloma múltiple tratados con BLENREP

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas ^a	Frecuencia	Incidencia (%)	
			Cualquier Grado	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Neumonía ^b	Muy frecuentes	11	7
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes	9	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia ^c	Muy frecuentes	38	22
	Anemia		27	21
	Linfopenia ^d		20	17
	Leucopenia ^e		17	6
	Neutropenia ^f		15	11
Trastornos oculares	Queratopatía ^g	Muy frecuentes	71	31
	Episodios de visión borrosa ^h		25	4
	Episodios de ojo seco ⁱ		15	1
	Fotofobia	Frecuentes	4	0
	Irritación ocular		3	0
	Queratitis ulcerosa	Poco frecuentes	1	1
	Queratitis infecciosa		1	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonitis	Frecuencia no conocida	NP	NP
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy frecuentes	25	0
	Diarrea		13	1
	Vómitos	Frecuentes	7	2
Trastornos renales y urinarios	Albuminuria ^k	Frecuentes	2	1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Muy frecuentes	23	4
	Fatiga		16	2
Exploraciones complementarias	Aspartato aminotransferasa elevada	Muy frecuentes	21	2
	Gamma glutamiltransferasas elevada		11	3
	Creatina fosfoquinasa elevada	Frecuentes	5	2
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacciones relacionadas con la perfusión ^l	Muy frecuentes	21	3

NP = no procede

^a Reacciones adversas codificadas con MedDRA y catalogadas por gravedad basado en CTCAE v4.03.

^b Incluye neumonía y neumonía por herpes simple.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas ^a	Frecuencia	Incidencia (%)	
			Cualquier Grado	Grado 3-4
^c Incluye trombocitopenia y el recuento de plaquetas disminuido. ^d Incluye linfopenia y el recuento de linfocitos disminuido. ^e Incluye leucopenia y el recuento de leucocitos disminuido. ^f Incluye neutropenia y el recuento de neutrófilos disminuido. ^g Basado en el examen oftalmológico, caracterizada por cambios en el epitelio ocular con o sin síntomas. ^h Incluye diplopía, visión borrosa, agudeza visual reducida y alteración visual. ⁱ Incluye ojo seco, molestias oculares y prurito ocular. ^j Incluye reacciones determinadas por investigadores que se pueden relacionar con la perfusión. Las reacciones relacionadas con la perfusión pueden incluir, pero no se limitan a, pirexia, escalofríos, diarrea, náuseas, astenia, hipertensión, letargo, taquicardia. ^k Identificado en pacientes a lo largo de todo el programa clínico de BLENREP, incluido el estudio 205678. La frecuencia se basa en la exposición de todo el programa.				

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas corneales

Las reacciones adversas corneales se evaluaron en la población de seguridad (n=218) del estudio 205678 que incluyó pacientes tratados con 2,5 mg/kg (n=95). Los trastornos oculares ocurrieron en el 74% de los pacientes y las reacciones adversas más comunes fueron queratopatía o cambios epiteliales similares a microquistes en el epitelio corneal [identificados en el examen ocular, con o sin síntomas] (71%), visión borrosa (25%) y síntomas de ojo seco (15%). Se notificó disminución de la visión en el ojo con mejor visión (agudeza visual de Snellen peor que 20/50) en el 18% y se reportaron casos de pérdida de visión grave en el ojo con mejor visión (20/200 o peor) en el 1% de los pacientes que recibieron belantamab mafodotina.

La mediana del tiempo hasta el inicio de los hallazgos corneales de Grado 2 o superior (agudeza visual mejor corregida o queratopatía en el examen ocular) fue de 36 días (rango: 19 a 143 días). El tiempo medio para la resolución de estos hallazgos corneales fue de 91 días (rango: 21 a 201 días).

Los hallazgos corneales (queratopatía) condujeron a retrasos en la dosis en el 47% de los pacientes, y reducciones de dosis en el 27% de los pacientes. El 3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a eventos oculares.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En los estudios clínicos, la incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) con belantamab mafodotina 2,5 mg/kg fue del 21%, y la mayoría (90%) se produjeron durante la primera perfusión. La mayoría de las RRP reportadas fueron de Grado 1 (6%) y Grado 2 (12%), mientras que el 3% experimentó RRP de Grado 3. El 4% de los pacientes reportaron RRP graves que incluyeron síntomas de pirexia y letargo. La mediana de tiempo hasta el inicio de la primera RRP y la duración media fue de 1 día. Un paciente (1%) interrumpió el tratamiento debido a RRP, experimentando RRP de Grado 3 en la primera y segunda perfusión. No se notificaron RRP de Grado 4 o 5.

Trombocitopenia

Los eventos trombocitopénicos (trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas) ocurrieron en el 38% de los pacientes tratados con 2,5 mg/kg de belantamab mafodotina. Se produjeron eventos trombocitopénicos de Grado 2 en el 3% de los pacientes, de Grado 3 en el

9% y de Grado 4 en el 13%. El 2% de los pacientes experimentaron eventos hemorrágicos de Grado 3 y no se reportaron eventos de Grado 4 o 5.

Infecciones

A lo largo de todo el desarrollo clínico de belantamab mafodotina se reportaron comúnmente infecciones del tracto respiratorio superior, principalmente de leves a moderadas (Grado 1 a 3), en el 9% de los pacientes tratados con 2,5 mg/kg de belantamab mafodotina. No se notificaron acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto respiratorio superior.

La neumonía fue la infección notificada más frecuente, en el 11% de los pacientes tratados con 2,5 mg/kg de belantamab mafodotina. La neumonía también fue el acontecimiento adverso grave más frecuente, notificado en el 7% de los pacientes. Las infecciones con un desenlace mortal se debieron principalmente a la neumonía (1%).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay experiencia con la sobredosis en estudio clínicos.

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis con belantamab mafodotina. En el caso de que se produzca una sobredosis, se debe monitorizar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas del paciente e iniciar tratamiento de apoyo inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco, código ATC: L01FX15.

Mecanismo de acción

Belantamab mafodotina es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 κ conjugado con un agente citotóxico maleimidocaproil monometil auristatina F (mcMMAF). Belantamab mafodotina se une al receptor de superficie celular BCMA y se internaliza rápidamente. Una vez en el interior de la célula tumoral, el agente citotóxico se libera y altera la red de microtúbulos, lo que conlleva a una parada del ciclo celular y a la apoptosis. El anticuerpo potencia el reclutamiento y la activación de células inmunes efectoras, destruyendo las células tumorales por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y fagocitosis. La apoptosis inducida por belantamab mafodotina se acompaña de marcadores de muerte celular inmunogénica, que pueden contribuir a la respuesta inmune adaptativa a las células tumorales.

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología cardíaca

Según el análisis de exposición-QTc, a la dosis recomendada de 2,5 mg/kg una vez cada 3 semanas de belantamab mafodotina no prolongó significativamente el intervalo QTc (>10 ms).

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple, <1% de pacientes (2/274) dieron positivo en anticuerpos anti-belantamab mafodotina después de recibir belantamab mafodotina. Uno de los dos pacientes dio positivo en anticuerpos neutralizantes anti-belantamab mafodotina.

Eficacia clínica

En el estudio 205678 multicéntrico abierto, con dos brazos, de fase II, se evaluó belantamab mafodotina en monoterapia en pacientes con mieloma múltiple que habían recaído tras el tratamiento con al menos 3 terapias previas, y que eran refractarios a un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma (IP) y un anticuerpo anti-CD38 solos o en combinación. Los pacientes fueron incluidos si habían sido sometidos a un trasplante autólogo de células madre o si no eran considerados elegibles para el trasplante y se podía medir la enfermedad de acuerdo con los criterios del Grupo de Trabajo Internacional de Mieloma (por sus siglas en inglés, IMWG).

Los pacientes se aleatorizaron para recibir 2,5 mg/kg (N=97) o 3,4 mg/kg (N=99) de belantamab mafodotina por perfusión intravenosa cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable (ver Tabla 4).

Los datos presentados a continuación son de la cohorte que recibió la dosis de 2,5 mg/kg, que es la dosis terapéutica recomendada según la evaluación general del beneficio riesgo (ver sección 4.2).

Tabla 4. Características demográficas y de enfermedad iniciales

Características al inicio		2,5 mg/kg (N=97)
Edad	Mediana (rango)	65,0 (39 – 85)
	Rango intercuartil	60-70
Sexo	Hombre	51 (53%)
	Mujer	46 (47%)
ECOG al inicio	0/1 2	33%, 50%, 17%
Estadío ISS en la detección	II	33 (34%)
	III	42 (43%)
Riesgo citogenético	Alto riesgo*	26 (27%)
Número de líneas previas	Mediana	7
	Rango	(3-21)
Duración de la exposición	Mediana	9 semanas
	Rango	(2-75)
Ciclos de tratamiento	Mediana	3
	Rango	(1-17)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

ISS= International Staging System

*Factores citogenéticos de alto riesgo [positivos para t (4; 14), t (14; 16) y 17p13del]

La variable primaria fue la tasa de respuesta global evaluada por un Comité Independiente de Evaluación (IRC, por sus siglas en inglés) basado en los Criterios Uniformes de Respuesta para Mieloma Múltiple de IMWG. La Tabla 5 proporciona resultados del estudio 205678.

Tabla 5. Eficacia de BLENREP en pacientes con mieloma múltiple en el estudio 205678

Respuesta clínica	2,5 mg/kg (N=95)
Tasa de respuesta global (TRG), % (IC 97,5%)	32% (22-44)
Respuesta completa estricta (RCs), n (%)	2 (2%)
Respuesta completa (RC), n (%) 1 (1%)	5 (5%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP), n (%)	11 (11%)
Respuesta parcial (RP), n (%)	13 (13%)
Tasa de beneficio clínico (TBC)*, % (IC 95%)	36% (26,6; 46,5)
Mediana de duración de la respuesta en meses (IC 95%)	11 (4,2 a No alcanzado)
Probabilidad de mantener la respuesta a 12 meses (IC 95%)	0,50 (0,29; 0,68)
Mediana del tiempo hasta la respuesta en meses (IC 95%)	1,5 (1,0; 2,1)
Mediana del tiempo hasta la mejor respuesta en meses (IC 95%)	2,2 (1,5; 3,6)
Mediana de supervivencia global (SG) en meses (IC 95%)	13,7 (9,9 a No alcanzado)
Probabilidad de supervivencia a 12 meses (IC 95%)	0,57 (0,46; 0,66)

*TBC: RCs + RC + MBRP + RP + Respuesta mínima

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con BLENREP en todos los grupos de la población pediátrica para mieloma múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento ha sido autorizado bajo el proceso llamado “aprobación condicional”. Esto significa que se espera más evidencia sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la nueva información sobre este medicamento al menos cada año y la Ficha Técnica se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La concentración máxima de belantamab mafodotina se alcanzó en poco tiempo después del final de la perfusión mientras que las concentraciones máximas de cys-mcMMAF se alcanzaron ~24 horas después de la administración. La media geométrica de C_{max} y $AUC_{(0-tau)}$ de belantamab mafodotina fueron de 43 $\mu\text{g/ml}$ y 4.666 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectivamente. La media geométrica de C_{max} y $AUC_{(0-tau)}$ de cys-mcMMAF fue de 0,90 ng/ml y 84 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$, respectivamente.

Distribución

El volumen medio de distribución en el estado estacionario de belantamab mafodotina fue de 10,8 l.

Biotransformación

Se espera que la porción de anticuerpo monoclonal de belantamab mafodotina se someta a proteólisis de pequeños péptidos y aminoácidos individuales por enzimas proteolíticas ubicuas. Cys-mcMMAF tuvo un aclaramiento metabólico limitado en estudios de incubación de fracción S9 hepática humana.

Interacciones farmacológicas

Los estudios *in vitro* demostraron que cys-mcMMAF es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y OATP1B3, proteínas relacionadas con resistencia a múltiples fármacos (MRP) 1, MRP2, MRP3, bomba canalicular de sales biliares (BSEP) y un posible sustrato de P-glicoproteína (P gp).

Eliminación

Belantamab mafodotina se eliminó lentamente con un aclaramiento en plasma de 0,92 l/día y una fase terminal de vida media de 12 días. Con el tiempo, el aclaramiento se vio reducido en un 28% hasta 0,67 l/día con una vida media de eliminación de 14 días. Las concentraciones de cys-mcMMAF previas a la dosis, en cada dosis, estuvieron comúnmente por debajo del límite de cuantificación (0,05 ng/ml).

En un estudio en animales, aproximadamente el 83% de la dosis radiactiva de cys-mcMMAF se excretó en las heces; la excreción urinaria (aproximadamente 13%) fue una ruta menor; se detectó cys-mcMMAF intacto en orina humana, sin evidencia de otros metabolitos relacionados con MMAF.

Linealidad/no linealidad

Belantamab mafodotina exhibe una farmacocinética proporcional al rango de dosis recomendada con una reducción del aclaramiento a lo largo del tiempo.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

No se han llevado a cabo estudios formales en pacientes de edad avanzada. La edad no fue una covariable significativa en los análisis farmacocinéticos de la población.

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios formales en pacientes con insuficiencia renal. La función renal no fue una covariable significativa en los análisis farmacocinéticos de la población que incluyeron pacientes con una función renal normal e insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. La función hepática no fue una covariable significativa en los análisis farmacocinéticos de la población que incluyeron pacientes con una función hepática normal e insuficiencia hepática leve.

Peso corporal

El peso corporal fue una covariable significativa en los análisis farmacocinéticos de la población. Se ha estimado que la C_{tau} de belantamab mafodotina sería +10% con un peso corporal de 100 kg (+ 20% para 130 kg) y -10% con un peso corporal de 55 kg (-20% para 40 kg) en comparación con el paciente típico (75 kg).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología animal y/o farmacología

En estudios no clínicos, los principales hallazgos adversos (directamente relacionados con belantamab mafodotina) en ratas y monos, a exposiciones $\geq 1,2$ veces la dosis terapéutica recomendada de 2,5 mg/kg, fueron un incremento de las enzimas hepáticas, a veces asociado

con necrosis hepatocelular a concentraciones ≥ 10 y ≥ 3 mg/kg, respectivamente, y un incremento de los macrófagos alveolares asociados con material eosinofílico en los pulmones a concentraciones ≥ 3 mg/kg (solo en ratas). La mayoría de los hallazgos en animales se relacionaron con el fármaco conjugado citotóxico, los cambios histopatológicos observados en los testículos y en los pulmones, no fueron reversibles en ratas.

En ratas y conejos se observó necrosis unicelular en el epitelio corneal y/o aumento de la mitosis en las células del epitelio corneal. En conejos se observó inflamación del estroma corneal correlacionada con neblina superficial y vascularización. Belantamab mafodotina se introdujo en las células mediante un mecanismo no relacionado con la expresión del receptor BCMA en la membrana celular.

Carcinogénesis/mutagénesis

Belantamab mafodotina fue genotóxico en una prueba de cribado *in vitro* en linfocitos humanos, consistente en el efecto farmacológico de la disrupción de microtúbulos mediada por cys-mMMAF que causa aneuploidía.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad o genotoxicidad definitiva con belantamab mafodotina.

Toxicología reproductiva

No se han realizado estudios en animales para evaluar los potenciales efectos de belantamab mafodotina en la reproducción o el desarrollo. El mecanismo de acción es destruir células que se dividen rápidamente lo que afectaría a un embrión en desarrollo que tiene células que se dividen rápidamente. También existe un potencial riesgo de cambios hereditarios a través de la aneuploidía de las células germinales femeninas.

Se han observado efectos en los órganos reproductores masculinos y femeninos en animales con dosis ≥ 10 mg/kg, que es aproximadamente 4 veces la exposición de la dosis clínica. Se observaron folículos luteinizados no ovulatorios en los ovarios de ratas tras 3 dosis semanales. Los hallazgos en los órganos reproductores masculinos que fueron desfavorables y progresaron tras la repetición de dosis en ratas, incluyeron una marcada degeneración/atrofia de los túbulos seminíferos que generalmente no revirtieron con el cese de la administración de la dosis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Citrato sódico
Ácido cítrico
Trehalosa dihidrato
Edetato disódico
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

4 años

Solución reconstituida

La solución reconstituida puede ser almacenada hasta 4 horas a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) o en nevera (2 °C a 8 °C) hasta 4 horas. No congelar.

Solución diluida

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debería usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, la solución diluida puede almacenarse en una nevera (2 °C a 8 °C) antes de la administración hasta 24 horas. No congelar. Si se refrigera, permita que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de la administración.

La solución diluida para perfusión puede mantenerse a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) por un máximo de 6 horas (incluido el tiempo de perfusión).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C a 8 °C).

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo 1 sellado con un tapón de goma de bromobutilo y solapa de aluminio con un tapón de plástico extraíble que contiene 100 mg de polvo.

Tamaño del envase: 1 vial

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de la solución para perfusión

BLNREP es un medicamento citotóxico contra el cáncer. Se deben seguir los procedimientos de manipulación adecuados. Utilice una técnica aséptica para la reconstitución y dilución de la solución que se va a administrar.

La dosis recomendada de BLNREP es 2,5 mg/kg administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Calcule la dosis (mg), volumen total (ml) de la solución requerida y el número de viales necesarios en base al peso corporal exacto del paciente (kg).

Reconstitución

1. Retire el vial(es) de BLNREP de la nevera y déjelo reposar aproximadamente 10 minutos para que alcance la temperatura ambiente.
2. Reconstituya cada vial con 2 ml de agua para inyección para obtener una concentración de 50 mg/ml. Dé vueltas suavemente al vial para ayudar con la disolución. No agite.
3. Inspeccione visualmente la solución reconstituida para determinar la presencia de partículas y la transparencia. La solución reconstituida debe ser de transparente a opalescente, un líquido de incoloro a amarillo o pardo. Deseche el vial reconstituido si se observan partículas extrañas que no sean partículas proteicas de translúcidas a blancas.

Instrucciones de Dilución para Uso Intravenoso

1. Retire el volumen necesario para la dosis calculada de cada vial.
2. Añada la cantidad necesaria de BLENREP a la bolsa de perfusión que contiene 250 ml de solución para inyección de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%). Mezcle la solución diluida mediante una suave inversión. La concentración final de la solución diluida debería estar entre 0,2 mg/ml y 2 mg/ml. NO AGITE.
3. Deseche cualquier solución reconstituida no usada que quede en el vial de BLENREP.

Si la solución diluida no se usa inmediatamente, puede ser almacenada en la nevera (2 °C a 8 °C) hasta 24 horas antes de la administración. Si se refrigera, deje que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la administración. La solución diluida se puede conservar a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) durante un máximo de 6 horas (incluyendo el tiempo de perfusión).

Instrucciones de Administración

1. Administre la solución diluida por perfusión intravenosa durante un mínimo de 30 minutos usando un set de perfusión hecho de cloruro de polivinilo o poliolefina.
2. No se requiere filtración de la solución diluida. No obstante, si la solución diluida se filtra, se recomienda el uso de filtros de polietersulfona (PES).

Eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk, Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1474/001

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

Fecha de la primera autorización: 25 agosto 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIOACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

Sigma-Aldrich Manufacturing LLC
3300 South Second Street,
St. Louis, MO 63118
Estados Unidos

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El programa educacional tiene como objetivo ayudar a los hematólogos/oncólogos, oftalmólogos y pacientes a comprender los riesgos corneales asociados con belantamab mafodotina, de modo que los hallazgos en el examen corneal y/o los cambios visuales se puedan identificar y manejar rápidamente de acuerdo con la información de producto.

Antes del lanzamiento de BLENREP (belantamab mafodotina) en cada Estado Miembro se debe acordar el contenido y el formato de los materiales educacionales, incluyendo medios de comunicación, formas de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la Autoridad Nacional Competente.

El TAC se asegurará que en cada Estado Miembro donde se comercialice BLENREP (belantamab mafodotina), todos los profesionales de la salud y los pacientes/cuidadores que deban recetar, dispensar y recibir BLENREP (belantamab mafodotina) tienen acceso a los siguientes materiales educacionales que serán difundidos a través de organismos profesionales y que consisten en:

- Materiales educacionales para Profesionales sanitarios (incluidos hematólogos/oncólogos/oftalmólogos)
 - Guías de reacciones adversas corneales
 - Hoja de seguimiento del cuidado ocular
- Materiales educacionales para el paciente
 - Guías de reacciones adversas corneales
 - Tarjetas de gotas oculares para pacientes y farmacia
- Ficha técnica y Prospecto

Elementos clave a incluir

Las guías de reacciones adversas corneales para el profesional sanitario

Las guías de reacciones adversas corneales para los profesionales sanitarios contendrán la siguiente información clave:

Información relevante del problema de seguridad de la queratopatía o los cambios epiteliales similares a microquistes en el epitelio corneal:

- Informar a los pacientes que durante el tratamiento pueden ocurrir reacciones adversas en la córnea.
- Los pacientes con antecedentes de ojo seco son más propensos a desarrollar cambios en el epitelio corneal.

Detalles sobre cómo minimizar el problema de seguridad abordado con las medidas adicionales de minimización de riesgos a través de una monitorización apropiada:

- Los exámenes oftalmológicos, incluida la evaluación de la agudeza visual y el examen con lámpara de hendidura, deben realizarse al inicio, antes de cada uno de los siguientes 3 ciclos de tratamiento y según esté clínicamente indicado durante el tratamiento.
- Los pacientes que experimentan queratopatía con o sin cambios en la agudeza visual pueden requerir un ajuste de la dosis (retraso y/o reducción) o la interrupción del tratamiento en función de la gravedad de los hallazgos.
- Hacer hincapié en la necesidad de consultar la Ficha técnica.

Mensajes clave para transmitir durante el asesoramiento al paciente:

- Se debe aconsejar a los pacientes que se administren lágrimas artificiales sin conservantes al menos 4 veces al día durante el tratamiento.
- Los pacientes deben evitar el uso de lentes de contacto hasta el final del tratamiento.
- Los pacientes deben consultar a su hematólogo/oncólogo si se producen reacciones adversas corneales.
- Los pacientes que informen de síntomas corneales deben derivarse a un oftalmólogo.
- Se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución al conducir o manejar maquinaria.

Material de entrenamiento para profesionales de la salud

Anatomía y fisiología del ojo:

- Se proporcionan y revisan imágenes del ojo.
- La queratopatía se caracteriza por los hallazgos del examen y los resultados comunicados por los pacientes.

Descripción de los exámenes oculares:

- El uso de exámenes con lámpara de hendidura proporciona información detallada sobre las estructuras anatómicas del ojo. Pueden ayudar a detectar una variedad de afecciones, que incluyen queratopatía o cambios epiteliales similares a microquistes en el epitelio corneal (como se ve en el examen ocular).
- La descripción de la agudeza visual proporciona una medida de la capacidad del sistema visual para discernir distinciones finas en el entorno visual.
- La mejor agudeza visual corregida (MAVC) se refiere a la agudeza visual lograda con corrección (como gafas), medida en la tabla de Agudeza Visual estándar de Snellen, monocular y binocularmente.
- Resumen de la puntuación de agudeza visual (20/20 vs <20/20) y cómo los pacientes pueden corregir y manejar una puntuación menor a 20/20.

Hoja de seguimiento del cuidado ocular:

- Incluye información importante relacionada con las reacciones adversas corneales asociadas con belantamab mafodotina, el manejo de eventos adversos e instrucciones para los pacientes para facilitar la comunicación entre los prescriptores y los oftalmólogos.

Guías de reacciones adversas corneales del paciente

Las guías de reacciones adversas corneales del paciente deben contener la siguiente información clave:

- Pueden ocurrir reacciones adversas corneales durante el tratamiento. Los pacientes con antecedentes de sequedad ocular son más propensos a desarrollar cambios en el epitelio corneal.
- Los exámenes oftalmológicos, incluida la evaluación de la agudeza visual y el examen con lámpara de hendidura, deben realizarse inicialmente antes de cada uno de los siguientes 3 ciclos de tratamiento y según esté clínicamente indicado durante el tratamiento.
- Los pacientes que experimenten queratopatía con o sin cambios en la agudeza visual podrían requerir un ajuste de la dosis (retraso y/o reducción) o la interrupción del tratamiento en función de la gravedad de los hallazgos.

- Informe a su hematólogo/oncólogo acerca de cualquier antecedente o problemas de la vista o los ojos.
- Consultar el Prospecto.

Una descripción de los signos y síntomas del riesgo de queratopatía:

- Si experimenta cambios en su visión mientras está en tratamiento con belantamab mafodotina, contacte con su hematólogo/oncólogo. Los síntomas incluyen:
 - enrojecimiento, sequedad, picor, sensación de ardor o sensación de arena en sus ojos;
 - sensibilidad a la luz;
 - visión borrosa;
 - dolor en sus ojos;
 - lagrimeo excesivo de sus ojos.
- Si experimenta cambios en su visión u ojos después de iniciar el tratamiento (los cambios han mejorado, persisten o empeoran desde su última cita), contacte con su hematólogo/oncólogo.
- Su médico le pedirá que use gotas para los ojos llamadas lágrimas artificiales sin conservantes durante el tratamiento. Adminístrelas según las instrucciones.

Tarjeta de gotas oculares para el paciente:

- La tarjeta de paciente indica que el paciente está en tratamiento con belantamab mafodotina y contiene información de contacto para el hematólogo/oncólogo y el oftalmólogo.
- Presentar a los profesionales sanitarios durante las visitas de seguimiento.

Tarjeta de gotas oculares para la farmacia:

- Los pacientes deben presentar la tarjeta de la farmacia al farmacéutico para encontrar gotas oculares llamadas lágrimas artificiales sin conservantes para su uso, según las indicaciones.

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14a(4) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Para confirmar la eficacia y seguridad de BLENREP en pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída/refractario, que han recibido al menos cuatro terapias previas y cuya enfermedad es refractaria a un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador, y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 y que hayan demostrado progresión de la enfermedad en la última terapia, el TAC debe presentar los resultados del estudio DREAMM-2 (205678), que investiga la eficacia de belantamab mafodotina en pacientes con mieloma múltiple que han recibido 3 o más líneas previas de tratamiento, son refractarios a un inhibidor de proteasoma y a un agente inmunomodulador y han fracasado a un anticuerpo anti-CD 38.	Febrero 2023
Para confirmar la eficacia y seguridad de BLENREP en pacientes adultos con mieloma múltiple, que han recibido al menos cuatro terapias previas y	Julio 2024

Descripción	Fecha límite
<p>cuya enfermedad es refractaria a un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador, y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 y que hayan demostrado progresión de la enfermedad en la última terapia, el TAC debe presentar los resultados del estudio DREAMM-3 (207495), un estudio que compara la eficacia de belantamab mafodotina vs pomalidomida en combinación con dosis baja de dexametasona (pom/dex) en pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.</p>	

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BLNREP 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
belantamab mafodotina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 100 mg de belantamab mafodotina (50 mg/ml después de la reconstitución)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: citrato sódico, ácido cítrico, trehalosa dihidrato, edetato disódico, polisorbato 80.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión

1 vial

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Para perfusión intravenosa después de la reconstitución y dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso

Presionar aquí para abrir

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico: manipular con precaución.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublín 24, Irlanda.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1474/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

BLNREP 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
belantamab mafodotina
IV
citotóxico

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

BLNREP 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión belantamab mafodotina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es BLENREP y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir BLENREP
3. Cómo se administra BLENREP
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de BLENREP
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es BLENREP y para qué se utiliza

BLENREP contiene el principio activo **belantamab mafodotina**, un *anticuerpo monoclonal* conectado a una sustancia anticancerígena que puede matar las células del mieloma múltiple. El anticuerpo monoclonal es una proteína diseñada para encontrar las células del mieloma múltiple en su cuerpo y unirse a ellas.

Una vez unido a las células cancerosas, la sustancia anticancerígena es liberada y mata las células cancerosas.

BLENREP se usa para tratar adultos que tienen cáncer de la médula ósea llamado mieloma múltiple.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir BLENREP

No reciba BLENREP

- si es alérgico al belantamab mafodotina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- ➔ **Consulte con su médico** si cree que esto se aplica a usted.

Advertencias y precauciones

Problemas oculares

BLENREP puede causar ojo seco, visión borrosa u otros problemas oculares.

Debe hacerse un examen de la vista por un oftalmólogo antes de comenzar el tratamiento y antes de las siguientes tres dosis de BLENREP. Su médico puede solicitar más exámenes oculares mientras esté en tratamiento con BLENREP. Incluso si su visión parece estar bien, es

importante que revise sus ojos durante el tratamiento con BLENREP ya que algunos cambios pueden ocurrir sin síntomas y solo se pueden detectar mediante un examen ocular.

➔ **No use lentes de contacto** mientras reciba tratamiento.

Su médico le pedirá que use unas gotas para los ojos llamadas *lágrimas artificiales sin conservantes* al menos 4 veces al día durante el tratamiento para humedecer y lubricar sus ojos. Debe aplicarlas según las instrucciones.

Si nota cambios en su visión, su médico puede mantener su tratamiento con BLENREP o ajustar la dosis o pedirle que visite a un oftalmólogo. Su médico puede decidir suspender el tratamiento con BLENREP.

➔ **Contacte con su médico** si tiene visión borrosa u otros problemas oculares.

Hematomas y sangrado anormales

BLENREP puede disminuir la cantidad de unas células sanguíneas llamadas plaquetas que ayudan a coagular la sangre.

Los síntomas de un recuento bajo de plaquetas (*trombocitopenia*) incluyen:

- hematomas (cardenales) anormales debajo de la piel
- sangrado más prolongado de lo normal tras un análisis de sangre
- sangrado de la nariz o las encías o sangrado más grave.

Su médico le pedirá que se haga un análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento, y regularmente durante el tratamiento con BLENREP, para revisar que sus niveles de plaquetas sean normales.

➔ **Contacte con su médico** si desarrolla hematomas (cardenales) o sangrado anormales, o cualquier síntoma que le preocupe.

Reacciones relacionadas con la perfusión

BLENREP se administra por goteo en una vena (*perfusión*). Algunas personas que reciben perfusiones desarrollan *reacciones relacionadas con la perfusión*.

➔ Ver “Reacciones relacionadas con la perfusión” en la sección 4.

Si ha tenido previamente una reacción a una perfusión con BLENREP, o cualquier otro medicamento:

➔ **Consulte con su médico o enfermero** antes de recibir otra perfusión.

Problemas pulmonares (Neumonitis)

Algunas personas que recibieron BLENREP desarrollaron una inflamación pulmonar grave y potencialmente mortal.

Los posibles síntomas de la inflamación pulmonar incluyen:

- Falta de aliento
- Dolor de pecho
- Aparición de tos o empeoramiento de la misma.

Su médico puede decidir retrasar o suspender permanentemente el tratamiento con BLENREP si presenta estos síntomas.

➔ **Consulte con su médico** si desarrolla algún problema pulmonar o síntoma respiratorio que le preocupe.

Niños y adolescentes

Este medicamento no está destinado a su uso en niños o adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y BLENREP

- ➔ **Informe a su médico** si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada:

- ➔ **Consulte a su médico** antes de utilizar este medicamento.

Si usted es una mujer que puede quedarse embarazada:

- Su médico le solicitará que se haga un test de embarazo antes de comenzar el tratamiento con BLENREP.
- Debe utilizar métodos **anticonceptivos** efectivos durante el tratamiento y durante 4 meses después de la última dosis de BLENREP.

Se aconseja a las mujeres que reciban este medicamento y que deseen tener hijos que busquen asesoramiento sobre fertilidad y consideren opciones para congelar óvulos/embriones antes del tratamiento.

Si usted es un hombre que puede tener hijos:

- Debe utilizar métodos **anticonceptivos** efectivos durante el tratamiento y durante 6 meses después de la última dosis de BLENREP.

Se recomienda a los hombres que reciban este medicamento que congelen y almacenen muestras de esperma antes del tratamiento.

Lactancia

No debe dar el pecho durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis de BLENREP.

Se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna. Consulte con su médico.

Conducción y uso de máquinas

BLENREP puede causar problemas de visión que pueden afectar su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

- ➔ **No conduzca ni maneje maquinaria** a menos que esté seguro de que su visión no está afectada. Consulte con su médico si no está seguro.

BLENREP contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23 mg) por dosis de 100 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo se administra BLENREP

Su médico decidirá la dosis correcta de BLENREP. La dosis se calcula en función de su peso corporal.

La dosis recomendada es de 2,5 mg de BLENREP por kilogramo de su peso corporal. Su médico o enfermero se lo administrará por goteo en una vena (*perfusión intravenosa*) cada tres semanas.

Antes de la perfusión, debe aplicarse gotas lubricantes y humectantes para los ojos (lágrimas artificiales sin conservantes). Debe continuar usando las gotas para los ojos al menos 4 veces al día mientras está recibiendo tratamiento con BLENREP.

Si recibe más BLENREP del que debe

Este medicamento será administrado por su médico o enfermero. En el improbable caso de que le administren más del que deben (una sobredosis), su médico le examinará para detectar efectos secundarios.

Si olvidó recibir BLENREP

Es muy importante acudir a todas sus citas para asegurarse de que su tratamiento funcione. Si no acude a una cita, pida otra tan pronto como sea posible.

- ➔ Consulte con su médico u hospital tan pronto como sea posible para programar una nueva una cita.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Algunas personas pueden tener reacciones alérgicas cuando reciben una perfusión. Estas ocurren generalmente en minutos u horas, pero pueden desarrollarse hasta 24 horas después del tratamiento.

Los síntomas incluyen:

- enrojecimiento
- escalofríos
- fiebre
- dificultad para respirar
- latidos rápidos
- disminución de la presión arterial.

- ➔ **Busque ayuda médica inmediatamente** si piensa que puede estar sufriendo una reacción.

Otros efectos adversos

Informe a su médico o enfermero si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- problemas oculares, incluyendo cambios en el epitelio corneal (*queratopatía*), visión borrosa y ojo seco.
 - ➔ **Lea la información** sobre “Problemas oculares” en la sección 2 de este prospecto.
- número bajo de un tipo de células sanguíneas llamadas plaquetas que ayudan a coagular la sangre (*trombocitopenia*), causando hematomas y sangrados anormales.
 - ➔ **Lea la información** sobre “Hematomas y sangrados anormales” en la sección 2 de este prospecto.
- infección de los pulmones (*neumonía*)

- fiebre
- número bajo de glóbulos rojos que transportan oxígeno en la sangre (*anemia*), causando debilidad y fatiga
- número bajo de glóbulos blancos en la sangre (*linfopenia, leucopenia, neutropenia*)
- niveles anormales de enzimas indicando problemas hepáticos (*aspartato aminotransferasa, gamma glutamiltransferasa*)
- náuseas
- sensación de cansancio (*fatiga*)
- diarrea.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- resfriado o síntomas similares al resfriado, como tos, secreción nasal o dolor de garganta
- vómitos
- niveles anormales de creatina fosfoquinasa
- sensibilidad a la luz (fotofobia)
- irritación de ojo
- orina espumosa o con burbujas que indica un alto nivel de proteínas en la orina (*albuminuria*).

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- úlceras en los ojos, posiblemente con infección (*queratitis ulcerosa e infecciosa*).

Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- inflamación de los pulmones (*neumonitis*).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de BLENREP

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2 °C–8 °C).

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de BLENREP

El principio activo es belantamab mafodotina. Un vial de polvo contiene 100 mg de belantamab mafodotina. Después de la reconstitución, la solución contiene 50 mg de belantamab mafodotina por ml.

Los demás componentes son citrato sódico, ácido cítrico, trehalosa dihidrato, edetato disódico y polisorbato 80 (ver sección 2 “BLENREP contiene sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

BLENREP se presenta como un polvo de blanco a amarillento en un vial de vidrio con un tapón de goma y una tapa de plástico extraíble. Cada caja contiene un vial.

Titular de la autorización de comercialización

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) 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 (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) 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 (Ireland) 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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}><{mes AAAA}>.

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones paso a paso para el uso y manejo, reconstitución y administración.

El nombre comercial y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente en la historia del paciente.

Preparación de solución para perfusión

BLENREP es un medicamento anticancerígeno citotóxico. Se deben seguir los procedimientos de manejo adecuados. Use una técnica aséptica para la reconstitución y dilución de la solución dosificada.

La dosis recomendada de BLENREP es de 2,5 mg/kg administrada como una perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Calcule la dosis (mg), el volumen total (ml) de solución requerida y el número de viales necesarios en función del peso corporal real (kg) del paciente.

Reconstitución

1. Retire los viales de BLENREP de la nevera y déjelos reposar durante aproximadamente 10 minutos para alcanzar la temperatura ambiente.
2. Reconstituya cada vial con 2 ml de agua para preparaciones inyectables para obtener una concentración de 50 mg/ml. Agite suavemente el vial para ayudar a la disolución. No agitar.
3. Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y decoloración. La solución reconstituida debe ser un líquido de transparente a opalescente, de incoloro a pardo amarillento. Deseche el vial reconstituido si se observan partículas extrañas que no sean partículas proteicas translúcidas a blancas.

Instrucciones de dilución para uso intravenoso

1. Extraiga el volumen necesario para la dosis calculada de cada vial.
2. Agregue la cantidad necesaria de BLENREP a la bolsa de perfusión que contiene 250 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%). Mezcle la solución diluida por inversión suave. La concentración final de la solución diluida debe estar entre 0,2 mg/ml y 2 mg/ml. NO AGITAR.
3. Deseche cualquier solución reconstituida no utilizada de BLENREP que quede en el vial.

Si la solución diluida no se usa inmediatamente, se puede almacenar en nevera (2 °C a 8 °C) hasta 24 horas antes de la administración. Si está refrigerada, permita que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de la administración. La solución diluida puede mantenerse a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) durante un máximo de 6 horas (incluido el tiempo de perfusión).

Instrucciones de administración

1. Administre la solución diluida por perfusión intravenosa durante un mínimo de 30 minutos utilizando una bolsa de perfusión de cloruro de polivinilo o poliolefina.
2. No se requiere filtración de la solución diluida. Sin embargo, si la solución diluida se filtra, se recomienda un filtro a base de polietersulfona (PES).

Eliminación

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