

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BLENREP 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre contient 100 mg de belantamab mafodotin.

Après reconstitution, la solution contient 50 mg de belantamab mafodotin par ml.

Le belantamab mafodotin est un anticorps conjugué qui contient du belantamab, un anticorps monoclonal humanisé afucosylé de type IgG1 κ dirigé contre l'antigène de maturation des cellules B (BCMA), produit par la technique de l'ADN recombinant dans une lignée cellulaire de mammifère (ovaire de hamster chinois), conjugué au maléimidocaproyl monométhyl auristatine F (mcMMAF).

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer).

Poudre lyophilisée blanche à jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

BLENREP est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par BLENREP doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans le traitement du myélome multiple.

Soins de support recommandés

Un examen ophtalmologique (incluant une évaluation de l'acuité visuelle et un examen à la lampe à fente) doit être réalisé par un ophtalmologue avant l'instauration du traitement, avant la réalisation des 3 cycles suivants, puis tout au long du traitement comme cliniquement indiqué (voir rubrique 4.4).

Les médecins doivent recommander aux patients l'administration de larmes artificielles sans conservateur, au moins 4 fois par jour, à partir du premier jour de perfusion et continuer jusqu'à la fin du traitement, car cela pourrait réduire les symptômes cornéens (voir rubrique 4.4).

Pour les patients présentant des symptômes de sécheresse oculaire, d'autres traitements peuvent être envisagés selon les recommandations de l'ophtalmologue.

Posologie

La dose recommandée de BLENREP est de 2,5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse une fois toutes les 3 semaines.

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 4.4).

Adaptations posologiques

Les adaptations posologiques recommandées pour les effets indésirables cornéens sont indiquées dans le tableau 1. Le tableau 2 indique les adaptations posologiques pour d'autres effets indésirables.

Prise en charge des effets indésirables cornéens

Les effets indésirables cornéens peuvent inclure des anomalies observées à l'examen oculaire et/ou des modifications de l'acuité visuelle (voir rubriques 4.4 et 4.8). Le médecin prescripteur doit évaluer les résultats de l'examen ophtalmologique du patient avant l'administration et déterminer la posologie de BLENREP en fonction du degré de sévérité de l'œil le plus sévèrement atteint, les deux yeux pouvant ne pas être affectés au même degré (Tableau 1).

Au cours de l'examen ophtalmologique, l'ophtalmologue doit évaluer les éléments suivants :

- Les anomalies observées à l'examen de la cornée et la diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC).
- En cas de diminution de la MAVC, le lien de cause à effet entre les anomalies observées à l'examen de la cornée et BLENREP doit être évalué.
- Les résultats d'examen et de la MAVC de l'œil le plus sévèrement atteint doivent être rapportés au médecin prescripteur.

Tableau 1. Adaptations posologiques pour les effets indésirables cornéens

Degré de sévérité ^a	Anomalies observées à l'examen oculaire	Adaptations posologiques recommandées
Léger	<i>Anomalie(s) à l'examen de la cornée</i> Kératopathie superficielle légère ^b <i>Modification de la MAVC</i> Diminution de l'acuité visuelle initiale d'1 ligne sur l'échelle de Snellen	Poursuivre le traitement à la dose actuelle.
Modéré	<i>Anomalie(s) à l'examen de la cornée</i> Kératopathie superficielle modérée ^c <i>Modification de la MAVC</i> Diminution de l'acuité visuelle initiale de 2 ou 3 lignes (et non inférieure à 20/200 sur l'échelle de Snellen)	Suspendre le traitement jusqu'à l'amélioration des résultats d'examen de la cornée et de la MAVC vers un degré de sévérité léger ou mieux. Envisager la reprise du traitement à une dose réduite de 1,9 mg/kg.
Sévère	<i>Anomalie(s) à l'examen de la cornée</i> Kératopathie superficielle sévère ^d Ulcère cornéen ^e <i>Modification de la MAVC</i> Diminution de l'acuité visuelle initiale de plus de 3 lignes sur l'échelle de Snellen	Suspendre le traitement jusqu'à l'amélioration des résultats d'examen de la cornée et de la MAVC vers un degré de sévérité léger ou mieux. En cas d'aggravation des symptômes ne répondant pas à toute prise en charge appropriée, envisager l'arrêt du traitement.

^a Le degré de sévérité est défini par l'œil le plus sévèrement atteint, les deux yeux pouvant ne pas être affectés au même degré.

^b Kératopathie superficielle légère (aggravation documentée par rapport à l'examen initial), avec ou sans symptômes.

^c Kératopathie superficielle modérée avec ou sans dépôts d'aspect microkystique localisés, un haze sous-épithélial (périphérique), ou une nouvelle opacité stromale périphérique.

^d Kératopathie superficielle sévère avec ou sans dépôts d'aspect microkystique diffus impliquant le centre de la cornée, un haze sous-épithélial (central), ou une nouvelle opacité stromale centrale.

^e Un ulcère de la cornée doit faire l'objet d'une prise en charge rapide et adaptée par un ophtalmologue.

Tableau 2. Adaptations posologiques pour d'autres d'effets indésirables

Effet Indésirable	Sévérité	Adaptations posologiques recommandées
Thrombopénie (voir rubrique 4.4)	Grade 2-3 : La numération plaquettaire est comprise entre 25 000 et moins de 75 000/mm ³	Envisager de suspendre BLENREP et/ou de diminuer la dose de BLENREP à 1,9 mg/kg.
	Grade 4 : La numération plaquettaire est inférieure à 25 000/mm ³	Suspendre BLENREP jusqu'à l'amélioration de la numération plaquettaire (Grade 3 ou grade inférieur). Envisager de reprendre à une dose réduite de 1,9 mg/kg.

Effet Indésirable	Sévérité	Adaptations posologiques recommandées
Réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.4)	Grade 2 (modérée)	Interrompre la perfusion et instaurer un traitement symptomatique approprié. Après résolution des symptômes, reprendre à un débit de perfusion inférieur d'au moins 50 %.
	Grade 3 ou 4 (sévère)	Interrompre la perfusion et instaurer un traitement symptomatique approprié. Après résolution des symptômes, reprendre à un débit de perfusion réduit d'au moins 50%. En cas de réaction anaphylactique ou menaçant le pronostic vital liée à la perfusion, interrompre définitivement le traitement et dispenser des soins d'urgence appropriés.

Les effets indésirables ont été catégorisés selon les critères « Common Terminology Criteria for Adverse Events » du National Cancer Institute (CTCAE).

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (DFG estimé ≥ 30 mL/min). Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ne permettent pas d'établir de recommandation de posologie (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine supérieure à la LSN (limite supérieure de la normale) mais inférieure ou égale à 1,5 x la LSN ou aspartate aminotransférase [ASAT] supérieure à la LSN). Les données sont insuffisantes chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, ce qui ne permet pas d'établir de recommandation de posologie (voir rubrique 5.2).

Poids corporel

BLENREP n'a pas été étudié chez les patients dont le poids corporel est < 40 kg ou > 130 kg (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de BLENREP chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

BLENREP est administré par voie intraveineuse.

BLENREP doit être reconstitué et dilué par un professionnel de santé avant l'administration par perfusion intraveineuse. BLENREP doit être administré par perfusion pendant au moins 30 minutes (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du médicament administré doivent être clairement enregistrés.

Effets indésirables cornéens

Des effets indésirables cornéens ont été rapportés avec BLENREP. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient une kératopathie ou des modifications de l'épithélium cornéen d'aspect microkystique (observées à l'examen oculaire) avec ou sans modification de l'acuité visuelle, une vision floue et des symptômes de sécheresse oculaire.

Les patients ayant des antécédents de sécheresse oculaire étaient plus susceptibles de présenter des modifications de l'épithélium cornéen. Les modifications de l'acuité visuelle peuvent être associées à des difficultés à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.7).

Des examens ophtalmologiques, incluant une évaluation de l'acuité visuelle et un examen à la lampe à fente, doivent être réalisés avant l'instauration du traitement, avant la réalisation des 3 cycles suivants, et au cours du traitement comme cliniquement indiqué. Les patients doivent être incités à utiliser des larmes artificielles sans conservateur, au moins 4 fois par jour, pendant le traitement (voir rubrique 4.2). Les patients doivent éviter de porter des lentilles de contact jusqu'à la fin du traitement.

Une adaptation posologique (report de l'administration et/ou diminution de la posologie), voire l'arrêt du traitement peut être nécessaire chez les patients présentant une kératopathie avec ou sans modifications de l'acuité visuelle en fonction de la sévérité des anomalies observées (voir Tableau 1).

Des cas de changements dans le plexus nerveux sous-basal de la cornée (par exemple, fragmentation des fibres nerveuses et perte de fibres nerveuses) entraînant une hypoesthésie de la cornée et des cas d'ulcère cornéen (kératite ulcéreuse et infectieuse) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les ulcères cornéens doivent faire l'objet d'une prise en charge rapide et adaptée par un ophtalmologue. Le traitement par BLENREP doit être interrompu jusqu'à la guérison de l'ulcère cornéen (voir Tableau 1).

Thrombopénie

Des événements thrombopéniques (thrombopénie et diminution du taux de plaquettes) ont été fréquemment rapportés dans l'étude 205678. La thrombopénie peut entraîner des saignements graves, y compris des hémorragies gastro-intestinales et intracrâniennes.

Une numération formule sanguine complète doit être réalisée au moment de l'instauration du traitement, puis contrôlée tout au long du traitement comme cliniquement indiqué. Les patients présentant une thrombopénie de grade 3 ou 4, ou les patients recevant un traitement anticoagulant concomitant peuvent nécessiter une surveillance plus fréquente et doivent être pris en charge avec un report de l'administration ou une diminution de la posologie (voir Tableau 2). Un traitement de support (par exemple transfusion de plaquettes) doit être dispensé conformément à la pratique médicale courante.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées avec BLENREP. La plupart d'entre elles étaient de grade 1-2, et ont été résolues dans la même journée (voir rubrique 4.8). Si une réaction liée à la

perfusion de grade 2 ou supérieur se produit pendant l'administration, diminuer le débit de perfusion ou interrompre la perfusion en fonction de la sévérité des symptômes. Instaurer un traitement médical approprié et reprendre la perfusion à un débit plus lent, si l'état du patient est stable. Si une réaction liée à la perfusion de grade 2 ou supérieur se produit, administrer une prémédication pour les perfusions suivantes (voir Tableau 2).

Pneumopathie inflammatoire

Des cas de pneumopathie inflammatoire provenant de déclarations spontanées et des programmes compassionnels nominatifs, y compris des cas mortels, ont été observés avec BLENREP. Une évaluation des patients présentant des symptômes pulmonaires inexpliqués nouveaux ou s'aggravant (par exemple, toux, dyspnée) doit être effectuée afin d'exclure une éventuelle pneumopathie inflammatoire. En cas de suspicion de pneumopathie inflammatoire de grade 3 ou plus, l'administration de BLENREP doit être suspendue. Si une pneumopathie inflammatoire de grade 3 ou plus est confirmée, un traitement approprié doit être mis en place. BLENREP ne doit être repris qu'après une évaluation des bénéfices et des risques.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 100 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec belantamab mafodotin. D'après les données *in vitro* et cliniques disponibles, il existe un faible risque d'interactions médicamenteuses pharmacocinétique ou pharmacodynamique avec belantamab mafodotin (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception masculine et féminine

Patients de sexe féminin

Il faut vérifier l'absence de grossesse des femmes en âge de procréer avant d'initier un traitement par BLENREP.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par BLENREP et pendant 4 mois après l'administration de la dernière dose.

Patients de sexe masculin

Les hommes dont les partenaires féminines sont en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par BLENREP et pendant 6 mois après l'administration de la dernière dose.

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de BLENREP chez la femme enceinte.

D'après le mécanisme d'action du composant cytotoxique, le monométhyl auristatine F (MMAF), le belantamab mafodotin peut causer des dommages embryofœtaux lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir rubrique 5.3). L'immunoglobuline humaine G (IgG) est connue pour traverser le placenta. Par conséquent, belantamab mafodotin peut être transmis de la mère au fœtus en développement (voir rubrique 5.3).

BLENREP ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice pour la mère l'emporte sur les risques potentiels pour le fœtus. Toute femme enceinte devant être traitée doit être clairement informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Le passage de belantamab mafodotin dans le lait maternel n'est pas connu. L'immunoglobuline G (IgG) est présente en faible quantité dans le lait maternel. Etant donné que le belantamab mafodotin est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG, et compte-tenu de son mécanisme d'action, il pourrait entraîner des événements indésirables graves chez l'enfant allaité. Les mères doivent être incitées à arrêter l'allaitement avant le début du traitement par BLENREP et jusqu'à 3 mois après l'administration de la dernière dose.

Fertilité

Compte tenu des observations chez l'animal et du mécanisme d'action, le belantamab mafodotin peut altérer la fertilité des femmes et des hommes en âge de procréer (voir rubrique 5.3).

Par conséquent, la possibilité de congeler des ovocytes avant le traitement doit être conseillée aux femmes en âge de procréer souhaitant avoir un enfant dans le futur. Pour les patients de sexe masculin traités par ce médicament il est conseillé de congeler et stocker des échantillons de sperme avant le traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

BLENREP a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubriques 4.4 et 4.8). BLENREP pouvant affecter la vision, il est conseillé aux patients d'être prudents lors de la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de BLENREP a été évaluée chez 95 patients recevant BLENREP à la dose de 2,5 mg/kg dans l'étude 205678. Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 30\%$) étaient une kératopathie (71 %) et une thrombopénie (38 %). Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés étaient : pneumonie (7 %), fièvre (7 %) et réactions liées à la perfusion (3 %). L'arrêt définitif du traitement en raison d'un effet indésirable est survenu chez 9 % des patients recevant BLENREP, parmi lesquels 3% pour cause d'effets indésirables oculaires.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 3 résume les effets indésirables survenus chez des patients recevant BLENREP à la dose recommandée de 2,5 mg/kg toutes les 3 semaines.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (la fréquence de survenue ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 3. Effets indésirables rapportés chez des patients atteints de myélome multiple traités par BLENREP

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables ^a	Fréquence	Incidence (%)	
			Tous les grades	Grade 3-4
Infections et infestations	Pneumonie ^b	Très fréquent	11	7
	Infections des voies respiratoires supérieures	Fréquent	9	0
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie ^c	Très fréquent	38	22
	Anémie		27	21
	Lymphopénie ^d		20	17
	Leucopénie ^e		17	6
	Neutropénie ^f		15	11
Affections oculaires	Kératopathie ^g	Très fréquent	71	31
	Vision floue ^h		25	4
	Sécheresse oculaire ⁱ		15	1
	Photophobie	Fréquent	4	0
	Irritation oculaire		3	0
	Kératite ulcéreuse		Peu fréquent	1
	Kératite infectieuse	1		1
	Hypoesthésie cornéenne ^j	Indéterminée	NA	NA
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pneumopathie inflammatoire	Indéterminée	NA	NA
Affections gastro-intestinales	Nausées	Très fréquent	25	0
	Diarrhée		13	1
	Vomissement	Fréquent	7	2
Affections du rein et des voies urinaires	Albuminurie ^l	Fréquent	2	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Très fréquent	23	4
	Fatigue		16	2
Investigations	Aspartate aminotransférase augmentée	Très fréquent	21	2
	Gamma glutamyl transférase augmentée		11	3
	Créatine phosphokinase augmentée	Fréquent	5	2
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réactions liées à la perfusion ^k	Très fréquent	21	3

NA : non applicable

^a Effets indésirables selon la classification MedDRA et grades de sévérité définis par les critères CTCAE v4.03.

^b Incluant pneumonie et pneumonie à Herpes simplex.

^c Incluant thrombopénie et diminution du taux de plaquettes.

^d Incluant lymphopénie et diminution du taux de lymphocytes.

^e Incluant leucopénie et diminution du taux de leucocytes.

^f Incluant neutropénie et diminution du taux de neutrophiles.

^g Observée à l'examen oculaire et caractérisée par des modifications de l'épithélium cornéen, avec ou sans symptômes.

^h Incluant diplopie, vision floue, baisse de l'acuité visuelle et troubles visuels.

ⁱ Incluant sécheresse oculaire, gêne oculaire, et prurit oculaire.

^j Le terme préféré est l'hypoesthésie oculaire.

^k Incluant les événements considérés par l'investigateur en lien avec la perfusion. Les réactions à la perfusion peuvent inclure, entre autres : fièvre, frissons, diarrhée, nausées, asthénie, hypertension, léthargie, tachycardie.

^l Identifiée à partir de patients du programme clinique BLENREP, y compris l'étude 205678. La fréquence est basée sur l'exposition à l'échelle du programme.

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables cornéens

Les effets indésirables cornéens ont été évalués dans l'étude 205678 sur la population de tolérance (n=218) qui incluait des patients traités à la dose de 2,5 mg/kg (n=95). Des réactions indésirables au niveau de l'œil sont survenues chez 74 % des patients, les plus fréquentes étaient une kératopathie ou des modifications de l'épithélium cornéen d'aspect microkystique [observée à l'examen oculaire, avec ou sans symptômes] (71 %), une vision floue (25 %) et une sécheresse oculaire (15 %). Une baisse de la vision (inférieure à 20/50 sur l'échelle de Snellen) du meilleur œil a été rapportée chez 18 % des patients traités par belantamab mafodotin et une baisse sévère de la vision (inférieure à 20/200 sur l'échelle de Snellen) du meilleur œil a été rapportée chez 1% des patients traités par belantamab mafodotin.

Le délai médian de survenue d'un effet indésirable cornéen de grade 2 ou plus (meilleure acuité visuelle corrigée ou kératopathie à l'examen oculaire) était de 36 jours (intervalle : 19 à 143 jours). Le délai médian de résolution de ces effets indésirables cornéens était de 91 jours (intervalle : 21 à 201 jours).

Les effets indésirables cornéens (kératopathie) ont nécessité des reports d'administration chez 47 % des patients et des diminutions de posologie chez 27 % des patients. Le traitement a été interrompu en raison d'effets indésirables oculaires chez trois pour cent des patients.

Réactions liées à la perfusion

Dans les études cliniques, l'incidence des réactions liées à la perfusion avec le belantamab mafodotin administré à la dose de 2,5 mg/kg était de 21 %, et la plupart (90 %) de ces réactions se sont produites lors de la première perfusion. La plupart des réactions liées à la perfusions rapportées étaient de grade 1 (6 %) et de grade 2 (12 %) ; 3 % des patients ont eu des réactions liées à la perfusion de grade 3. Des réactions à la perfusions graves ont été rapportées chez 4 % des patients et comprenaient des symptômes de fièvre et de léthargie. Le délai médian d'apparition et la durée médiane de la première occurrence d'une réaction liée à la perfusion étaient de 1 jour.

Un patient (1 %) a interrompu le traitement en raison d'une réaction liée à la perfusion de grade 3 lors de la première et de la deuxième perfusion. Aucune réaction liée à la perfusion de grade 4 ou 5 n'a été rapportée.

Thrombopénie

Des événements thrombopéniques (thrombopénie et diminution du taux de plaquettes) sont survenus chez 38 % des patients traités avec belantamab mafodotin à la dose de 2,5 mg/kg. Des événements thrombopéniques de grade 2, de grade 3 et de grade 4 sont survenus chez respectivement 3%, 9% et 13% des patients. Des saignements de grade 3 sont survenus chez 2% des patients et aucun événement de grade 4 ou 5 n'a été rapporté.

Infections

Des infections des voies respiratoires supérieures ont été fréquemment rapportées dans les études cliniques réalisées avec le belantamab mafodotin. La plupart se sont avérées légères à modérées (grade 1 à 3), apparaissant chez 9 % des patients traités avec le belantamab mafodotin à la dose de 2,5 mg/kg. Aucune infection des voies respiratoires supérieures grave n'a été rapportée.

La pneumonie était l'infection la plus fréquemment rapportée, chez 9 % des patients traités avec le belantamab mafodotin à la dose de 2,5 mg/kg. La pneumonie a également constitué l'effet indésirable grave le plus fréquent, rapporté chez 7% des patients. La pneumonie était la cause principale d'infections d'issue fatale (1%).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans les études cliniques.

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage par BLENREP. En cas de surdosage, le patient doit être étroitement surveillé afin de détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et un traitement de support approprié doit être instauré immédiatement.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicament, Code ATC : L01FX15.

Mécanisme d'action

Le belantamab mafodotin est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 κ conjugué à un agent cytotoxique, le maléimidocaproyl monométhyl auristatine F (mcMMAF). Le belantamab mafodotin se lie au BCMA à la surface de la cellule et est rapidement internalisé. Une fois dans la cellule tumorale, l'agent cytotoxique est libéré et perturbe le réseau de microtubules, ce qui entraîne l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. L'anticorps favorise le recrutement et l'activation des cellules effectrices immunitaires, tuant les cellules tumorales par cytotoxicité et phagocytose dépendantes de l'anticorps. L'apoptose induite par le belantamab mafodotin s'accompagne de marqueurs de mort cellulaire immunogène, qui peuvent favoriser une réponse immunitaire adaptative contre les cellules tumorales.

Effets pharmacodynamiques

Electrophysiologie cardiaque

Selon une analyse du QTc en fonction de l'exposition, le belantamab mafodotin n'a pas d'impact significatif sur l'allongement de l'intervalle QTc (>10 ms) à la dose recommandée de 2,5 mg/kg une fois toutes les 3 semaines.

Immunogénicité

Dans les études cliniques réalisées chez des patients atteints d'un myélome multiple, < 1% des patients (2/274) se sont révélés positifs aux anticorps anti-belantamab mafodotin après avoir reçu le belantamab mafodotin. Pour l'un des deux patients, le test s'est révélé positif aux anticorps anti-belantamab mafodotin neutralisants.

Efficacité clinique

Une étude multicentrique de phase II, en ouvert et à 2 bras (étude 205678) a évalué le belantamab mafodotin en monothérapie chez des patients atteints d'un myélome multiple, en rechute après au moins trois lignes de traitement antérieures et réfractaires à un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 seul ou en association. Les patients étaient inclus dans l'étude s'ils avaient subi une greffe autologue de cellules souches ou s'ils étaient considérés comme non éligible à une greffe et avaient une maladie mesurable selon les critères de l'IMWG (International Myeloma Working Group).

Les patients étaient randomisés pour recevoir une dose de 2,5 mg/kg (N= 97) ou 3,4 mg/kg (N=99) de belantamab mafodotin en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou une toxicité inacceptable (voir Tableau 4). Les données présentées ci-dessous sont issues de la cohorte qui a reçu la dose de 2,5mg/kg, correspondant à la dose thérapeutique recommandée selon l'évaluation globale du rapport bénéfice/risque (voir rubrique 4.2).

Tableau 4. Caractéristiques démographiques et de la maladie à l'instauration du traitement

Caractéristiques à l'instauration du traitement		2,5 mg/kg (N=97)
Age	Médiane (intervalle) Ecart interquartile	65,0 (39 – 85) 60-70
Genre	Sexe masculin Sexe féminin	51 (53 %) 46 (47 %)
ECOG à la sélection	0/1 2	33 %, 50 %, 17%
Stade ISS à la sélection	II III	33 (34 %) 42 (43 %)
Risque cytogénétique	Risque élevé*	26 (27 %)
Nombre de ligne de traitement antérieures	Médiane Intervalle	7 (3-21)
Durée de l'exposition	Médiane Intervalle	9 semaines (2-75)
Cycles de traitements	Médiane Intervalle	3 (1-17)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

ISS = International Staging System

*Facteurs de haut risque cytogénétique [présence de t (4;14), t (14;16), et del (17p13)]

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse globale évalué par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères de réponse uniformes pour le myélome multiple de l'IMWG. Le tableau 5 présente les résultats de l'étude 205678.

Tableau 5. Efficacité de BLENREP chez des patients atteints de myélome multiple dans l'étude 205678

Réponse clinique	2,5 mg/kg (N = 97)
Taux de réponse globale (ORR), % (IC à 97,5 %)	32 % (22 ; 44)
Réponse complète stringente (RCs), n (%)	2 (2 %)
Réponse complète (RC), n (%)	5 (5 %)
Très bonne réponse partielle (TBRP), n (%)	11 (11 %)
Réponse partielle (RP), n (%)	13 (13 %)
Taux de bénéfice clinique (TBC)*, % (IC à 95%)	36 % (26,6 ; 46,5)
Durée médiane de la réponse en mois (IC à 95%)	11 (4,2 à Non atteint)
Probabilité de maintien de la réponse à 12 mois (IC à 95 %)	0,50 (0,29 ; 0,68)
Délai médian d'obtention de la réponse en mois (IC à 95 %)	1,5 (1,0 ; 2,1)
Délai médian d'obtention de la meilleure réponse en mois (IC à 95 %)	2,2 (1,5 ; 3,6)
Médiane de survie globale (SG) en mois (IC à 95%)	13,7 (9,9 à Non atteint)
Probabilité de survie à 12 mois (IC à 95%)	0,57 (0,46 ; 0,66)

* Taux de bénéfice clinique : RCs + RC + TBRP + RP + réponse minimale

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec BLENREP dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le myélome multiple (voir rubrique 4.2 pour les informations relatives à l'utilisation pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne du médicament évaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La concentration maximale de belantamab mafodotin a été atteinte à la fin de la perfusion ou peu après et les pics de concentration de cys-mcMMAF ont été observés environ 24 heures après l'administration. Les moyennes géométriques C_{max} et ASC_(0-tau) de belantamab mafodotin étaient respectivement de 43 mcg/ml et 4 666 mcg.h/ml. Les moyennes géométriques C_{max} et ASC_(0-168h) du cys-mcMMAF étaient respectivement de 0,90 ng/ml et 84 ng.h/ml.

Distribution

Le volume moyen de distribution de belantamab mafodotin à l'état d'équilibre était de 10,8 L.

Biotransformation

La portion d'anticorps monoclonal du belantamab mafodotin devrait subir une protéolyse en petits peptides et acides aminés individuels par des enzymes protéolytiques ubiquitaires. La clairance métabolique du cys-mcMMAF était limitée dans les études d'incubation de fractions hépatiques humaines S9.

Interactions médicamenteuses

Des études *in vitro* ont montré que le cys-mcMMAF est un substrat du polypeptide de transport d'anions organiques (OATP)1B1 et OATP1B3, de protéines associées à la résistance polymédicamenteuse (MRP)1, MRP2, MRP3, de la pompe d'efflux des acides biliaires (BSEP) et un substrat possible de la P-glycoprotéine (P-gp).

Élimination

Le belantamab mafodotin a été éliminé lentement avec une clairance plasmatique totale de 0,92 L/jour. La demi-vie d'élimination en phase terminale du belantamab mafodotin était de 12 jours. Au fil du temps la clairance a diminué de 28 % à 0,67 L/jour avec une demi-vie d'élimination de 14 jours. Les concentrations pré-dose en cys-mcMMAF à chaque dose étaient généralement inférieures à la limite de quantification (0,05 ng/ml).

Une étude préclinique a montré qu'environ 83 % de la dose radioactive de cys-mcMMAF était excrétée dans les fèces, l'excrétion par voie urinaire (environ 13 %) constituant une voie d'élimination mineure ; le cys-mcMMAF intact a été détecté dans l'urine humaine, sans preuve de présence d'autres métabolites liés au MMAF.

Linéarité/non-linéarité

Le belantamab mafodotin présente une pharmacocinétique proportionnelle à la dose, dans l'intervalle de dose recommandée avec une réduction de la clairance au cours du temps.

Populations particulières

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les personnes âgées. L'âge n'était pas une covariable significative dans les analyses pharmacocinétiques de la population.

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez des patients présentant une insuffisance rénale. La fonction rénale n'était pas une covariable significative dans les analyses pharmacocinétiques de la population qui comprenaient des patients présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère ou modérée.

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez des patients présentant une insuffisance hépatique. La fonction hépatique n'était pas une covariable significative dans les analyses pharmacocinétiques de la population qui comprenaient des patients présentant une fonction hépatique normale ou une insuffisance hépatique légère.

Poids corporel

Le poids corporel était une covariable significative dans les analyses pharmacocinétiques de la population. Par rapport à un patient type (75 kg), la C_{tau} de belantamab mafodotin estimée au poids

corporel de 100 kg était de +10 % (+20% pour 130 kg) et -10% au poids corporel de 55 kg (-20% pour 40 kg).

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal

Dans des études non-cliniques, les principales réactions indésirables (directement associées au belantamab mafodotin) observées chez le rat et le singe, à des expositions $\geq 1,2$ fois la dose recommandée de 2,5 mg/kg en clinique, étaient une augmentation du taux d'enzymes hépatiques parfois associée à une nécrose hépatocellulaire à des doses respectivement ≥ 10 et ≥ 3 mg/kg, et une augmentation des macrophages alvéolaires associées à la présence de matériel éosinophilique dans les poumons à des doses ≥ 3 mg/kg chez le rat uniquement. La plupart des effets observés chez l'animal étaient en lien avec le conjugué cytotoxique, les modifications histopathologiques observées au niveau des testicules et du poumon n'étaient pas réversibles chez le rat.

Des nécroses unicellulaires de l'épithélium cornéen et/ou une augmentation des mitoses des cellules épithéliales cornéennes ont été observées chez le rat et le lapin. Une inflammation du stroma cornéen corrélée à un trouble (haze) superficiel et à une vascularisation a été observée chez les lapins. Le belantamab mafodotin a été internalisé dans les cellules de l'organisme par un mécanisme indépendant de l'expression du récepteur BCMA sur la membrane cellulaire.

Carcinogénicité/mutagénicité

Le belantamab mafodotin s'est montré génotoxique dans un test de screening *in vitro* sur les lymphocytes humains, ce qui est cohérent avec l'effet pharmacologique induit par le cys-mcMMAF qui consiste à perturber les microtubules produisant une aneuploïdie. Aucune étude de carcinogénicité ou de génotoxicité définitive n'a été conduite sur le belantamab mafodotin.

Toxicologie de la reproduction

Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer les effets potentiels de belantamab mafodotin sur la reproduction ou le développement. Le mécanisme d'action du belantamab mafodotin consiste à tuer les cellules en division rapide et aurait par conséquent un effet délétère sur un embryon en développement dont les cellules se divisent rapidement. Il existe également un risque potentiel de modifications héréditaires liées à l'aneuploïdie des cellules germinales féminines.

Des effets sur les organes reproducteurs mâles et femelles ont été observés chez les animaux à des doses ≥ 10 mg/kg, ce qui correspond à environ 4 fois l'exposition de la dose clinique. Des follicules lutéinisés non ovulatoires ont été observés dans les ovaires de rates après 3 doses hebdomadaires. Des réactions indésirables sur les organes reproducteurs mâles, qui ont présenté une progression après l'administration de doses répétées chez le rat, comprenaient une dégénérescence/atrophie marquée des tubes séminifères qui ne s'est généralement pas résorbée après l'arrêt du traitement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Citrate de sodium
Acide citrique
Tréhalose dihydraté
Edétate disodique
Polysorbate 80

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Flacon non ouvert

4 ans.

Solution reconstituée

La solution reconstituée peut être conservée jusqu'à 4 heures à température ambiante (entre 20°C et 25°C) ou conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) jusqu'à 4 heures. Ne pas congeler.

Solution diluée

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la solution diluée peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) jusqu'à 24 heures avant l'administration. Ne pas congeler. Si la solution diluée est conservée au réfrigérateur, la laisser s'équilibrer à la température ambiante avant de l'administrer.

La solution diluée pour perfusion peut être conservée à température ambiante (entre 20°C et 25°C) pendant 6 heures maximum (comprenant la durée de perfusion).

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de verre de type 1 scellé avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle et une bague en aluminium avec une capsule amovible en plastique qui contient 100 mg de poudre.

Présentation : 1 flacon

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Préparation de la solution pour perfusion

BLNREP est un médicament anticancéreux cytotoxique. Il doit être manipulé avec précaution. La reconstitution et la dilution de la solution doivent être effectuées en condition aseptique.

La posologie recommandée de BLNREP est de 2,5 mg/kg administré par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines.

Calculer la dose (mg), le volume total (ml) de solution nécessaire et le nombre de flacons nécessaires en fonction du poids corporel réel du patient (kg).

Reconstitution

1. Sortir le ou les flacons de BLENREP du réfrigérateur et les laisser reposer pendant environ 10 minutes jusqu'à ce qu'ils soient à température ambiante.
2. Reconstituer chaque flacon avec 2 ml d'eau pour préparations injectables afin d'obtenir une concentration de 50 mg/ml. Agiter doucement le flacon pour faciliter la dissolution. Ne pas secouer.
3. Inspecter visuellement la solution reconstituée afin de détecter la présence de particules et toute coloration anormale. La solution reconstituée doit se présenter sous la forme d'un liquide transparent à opalescent, incolore à jaune ou brun. Jeter le flacon de solution reconstituée en cas de présence de corps étrangers, autres que des particules protéiques translucides à blanches.

Instructions de dilution pour administration intraveineuse

1. Prélevez de chaque flacon le volume nécessaire pour la dose calculée.
2. Ajouter la quantité nécessaire de BLENREP dans la poche pour perfusion contenant 250 ml de solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % (9mg/ml). Mélanger délicatement la solution diluée par retournement. La concentration finale de la solution diluée doit se situer entre 0,2 mg/ml et 2 mg/ml. NE PAS SECOUER
3. Jeter toute la solution reconstituée inutilisée de BLENREP restant dans le flacon.

Si la solution diluée pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) jusqu'à 24 heures avant l'administration. Si la solution diluée est conservée au réfrigérateur, la laisser s'équilibrer à la température ambiante avant de l'administrer. La solution diluée peut être conservée à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) pendant un maximum de 6 heures avant l'administration (comprenant la durée de perfusion).

Instructions pour l'administration

1. Administrer la solution diluée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes minimum à l'aide d'un set de perfusion en polychlorure de vinyle ou en polyoléfine.
2. Il n'est pas nécessaire de filtrer la solution diluée. Cependant, si la solution diluée est filtrée, l'utilisation d'un filtre à base de polyéthersulfone (PES) est recommandée.

Elimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk, Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1474/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 août 2020

Date de dernier renouvellement : 29 juin 2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. **FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. **AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. **OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Sigma-Aldrich Manufacturing LLC
3300 South Second Street,
St. Louis, MO 63118
Etats-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe 1: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le programme éducationnel vise à aider les hématologues/oncologues, ophtalmologues et patients à comprendre les risques cornéens associés au belantamab mafodotin, afin de permettre l'identification

et la prise en charge rapide des anomalies observées à l'examen de la cornée et/ou des modifications de la vision conformément à l'information du produit.

Avant la mise sur le marché de BLENREP (belantamab mafodotin), dans chaque état membre, le titulaire de l'AMM doit s'accorder avec l'autorité nationale compétente sur le contenu et le format du matériel éducationnel, incluant les outils de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que dans chaque état membre où BLENREP (belantamab mafodotin) est commercialisé, tous les professionnels de santé et les patients/aidants qui sont susceptibles de prescrire, dispenser et recevoir BLENREP (belantamab mafodotin) ont accès à/ont reçu les documents éducationnels suivants transmis via les professionnels de santé :

- Matériel éducationnel à l'attention des professionnels de santé (incluant les hématologues/oncologues/ophtalmologues) :
 - Brochures d'information sur les effets indésirables cornéens
 - Fiche d'évaluation ophtalmologique
- Matériel éducationnel à l'attention des patients :
 - Brochures d'information sur les effets indésirables cornéens
 - Carte patient et carte-patient destinée à la pharmacie pour les larmes artificielles
- Résumé des caractéristiques du produit (RCP) et notice

Informations clés à inclure

Brochures d'information sur les effets indésirables cornéens à l'attention des professionnels de santé

Les brochures d'information sur les effets indésirables cornéens à l'attention des professionnels de santé contiendront les informations clés suivantes :

Information sur les effets indésirables d'intérêt relatifs à la kératopathie ou les modifications de l'épithélium cornéen d'aspect microkystique :

- Informer les patients que des effets indésirables cornéens peuvent survenir pendant le traitement.
- Les patients ayant des antécédents de sécheresse oculaire sont plus enclins à développer des modifications de l'épithélium cornéen.

Modalités pour permettre de minimiser des effets indésirables d'intérêt par des mesures additionnelles de réduction du risque via une surveillance appropriée :

- Des examens ophtalmologiques, incluant l'évaluation de l'acuité visuelle et l'examen à la lampe à fente, doivent être effectués avant l'instauration du traitement, avant la réalisation des 3 cycles suivants, et au cours du traitement comme cliniquement indiqué.
- Une adaptation posologique (report de l'administration et/ou diminution de la posologie), voire l'arrêt du traitement peut être nécessaire chez les patients présentant une kératopathie avec ou sans modifications de l'acuité visuelle en fonction de la sévérité des anomalies observées.
- Insister sur la nécessité de consulter le RCP.

Messages clés à transmettre lors de la consultation avec le patient :

- Il doit être recommandé aux patients d'instiller des larmes artificielles sans conservateur au moins 4 fois par jour pendant le traitement.
- Les patients doivent éviter de porter des lentilles de contact jusqu'à la fin du traitement.
- Les patients doivent consulter leur hématologue/oncologue si des effets indésirables cornéens surviennent.
- Les patients qui signalent des symptômes cornéens doivent être adressés à un ophtalmologue.
- Il doit être recommandé aux patients d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines.

Matériel de formation pour les professionnels de santé

Anatomie et physiologie de l'œil :

- Des images de l'œil sont fournies et analysées.
- La kératopathie est caractérisée à partir des résultats d'examen oculaire et de l'évolution des symptômes rapportés par les patients.

Description des examens de l'œil :

- L'utilisation de l'examen à la lampe à fente fournit des informations détaillées sur les structures anatomiques de l'œil. Il permet de détecter des changements de conditions, incluant kératopathie ou modifications de l'épithélium cornéen d'aspect microkystique (observées à l'examen de l'œil).
- Une description de l'acuité visuelle fournit une mesure de la capacité du système visuel à discerner finement l'environnement.
- La meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) fait référence à l'acuité visuelle obtenue avec une correction (comme les lunettes), et mesurée sur l'échelle de Snellen, en monoculaire et binoculaire.
- Un résumé des niveaux d'acuité visuelle (20/20 vs <20/20) et comment un score inférieur à 20/20 peut être corrigé et pris en charge par les patients.

Fiche d'évaluation ophtalmologique :

- Contient des informations importantes relatives aux effets indésirables cornéens associés au belantamab mafodotin, à la prise en charge des effets indésirables et des instructions pour faciliter la communication entre les prescripteurs et les ophtalmologues pour les patients.

Brochures d'information sur les effets indésirables cornéens à l'attention des patients

Les brochures d'information sur les effets indésirables cornéens à l'attention des patients contiendront les informations clés suivantes :

- Des effets indésirables cornéens peuvent survenir pendant le traitement. Les patients ayant des antécédents de sécheresse oculaire sont plus enclins à développer des modifications de l'épithélium cornéen.
- Des examens ophtalmologiques, incluant l'évaluation de l'acuité visuelle et l'examen à la lampe à fente, doivent être effectués avant l'instauration du traitement, avant la réalisation des 3 cycles suivants, et au cours du traitement comme cliniquement indiqué.
- Une adaptation posologique (report de l'administration et/ou diminution de la posologie), voire l'arrêt du traitement peut être nécessaire chez les patients présentant une kératopathie avec ou sans modifications de l'acuité visuelle en fonction de la sévérité des anomalies observées.

- Informez votre hématologue/oncologue en cas d'antécédent de troubles de la vision ou problème à l'œil.
- Consultez la notice.

Description de signes et symptômes du risque de kératopathie :

- Si vous présentez des modifications de vision pendant le traitement par belantamab mafodotin, contactez votre hématologue/oncologue. Les symptômes sont les suivants :
 - rougeur, sécheresse, démangeaisons, sensation de brûlure ou sensation de grains de sable dans les yeux;
 - sensibilité à la lumière;
 - vision floue;
 - douleur aux yeux;
 - larmoiement des yeux.
- Si vous présentez des modifications de vision ou des yeux après l'instauration du traitement (amélioration, persistance ou aggravation des modifications depuis votre dernière consultation), contactez votre hématologue/oncologue.
- Votre professionnel de santé vous demandera d'utiliser des gouttes oculaires appelées larmes artificielles sans conservateur pendant le traitement. Appliquez-les selon les instructions.

Carte-patient :

- La carte-patient indique que le patient est sous traitement par belantamab mafodotin et contient les coordonnées de l'hématologue/oncologue et de l'ophtalmologue.
- A présenter aux professionnels de santé lors des visites de suivi.

Carte-patient destinée à la pharmacie pour les larmes artificielles :

- Les patients doivent présenter cette carte au pharmacien pour trouver des gouttes pour les yeux appelées larmes artificielles sans conservateur.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-bis, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de BLENREP chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute/réfractaire, qui ont reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38 , et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats de l'étude DREAMM-2 (205678) évaluant l'efficacité du belantamab mafodotin chez des patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins 3 lignes de traitement antérieures, sont réfractaires à un inhibiteur du protéasome et à un agent immunomodulateur et en échec d'un traitement par un anticorps anti-CD38.	Février 2023

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de BLENREP chez des patients adultes atteints de myélome multiple, qui ont reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats de l'étude DREAMM-3 (207495) comparant l'efficacité du belantamab mafodotin par rapport au pomalidomide associé à de faible dose de dexaméthasone (pom/dex) chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute/réfractaire .	Juillet 2024

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BLNREP 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
belantamab mafodotin

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 100 mg de belantamab mafodotin (50 mg/ml après reconstitution)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : citrate de sodium, acide citrique, tréhalose dihydraté, édétate disodique, polysorbate 80.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

1 flacon.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Pour perfusion intraveineuse après reconstitution et dilution.

Lire la notice avant utilisation.

A usage unique seulement.

Appuyer ici pour ouvrir

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique : manipuler avec précaution

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande.

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1474/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

BLNREP 100 mg, poudre pour solution à diluer
belantamab mafodotin
IV
Cytotoxique

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg

6. AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

BLENREP 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion belantamab mafodotin

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que BLENREP et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir BLENREP ?
3. Comment BLENREP est administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver BLENREP ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que BLENREP et dans quels cas est-il utilisé ?

BLENREP contient la substance active **belantamab mafodotin**, un *anticorps monoclonal* associé à une substance anticancéreuse qui peut tuer les cellules du myélome multiple. L'anticorps monoclonal est une protéine conçue pour trouver les cellules cancéreuses du myélome multiple dans votre corps et s'y lier.

Une fois fixée aux cellules cancéreuses, la substance anticancéreuse libérée tue les cellules cancéreuses.

BLENREP est utilisé pour traiter des adultes atteints d'un cancer de la moelle osseuse appelé myélome multiple.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir BLENREP ?

Ne recevez jamais BLENREP :

- si vous êtes allergique au belantamab mafodotin ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
→ Si vous pensez que c'est votre cas, **adressez-vous à votre médecin.**

Avertissements et précautions

Problèmes à l'œil

BLENREP peut causer une sécheresse de l'œil, une vision floue ou d'autres problèmes à l'œil. Un examen de vos yeux doit être réalisé par un ophtalmologue avant le début du traitement et pour les trois administrations suivantes de BLENREP. Votre médecin peut demander la réalisation d'autres examens de vos yeux pendant le traitement par BLENREP. Même si votre vue semble bonne, il est

important de vérifier vos yeux pendant le traitement par BLENREP car certains changements peuvent survenir sans symptôme et ne peuvent être identifiés que lors d'un examen de l'œil.

→ **Ne portez pas de lentilles de contact** pendant votre traitement.

Votre médecin vous demandera d'utiliser des gouttes pour les yeux appelées *larmes artificielles sans conservateur* au moins 4 fois par jour pendant le traitement pour humidifier et lubrifier votre œil. Vous devrez les appliquer selon les instructions.

Si vous remarquez des changements dans votre vue, votre médecin peut suspendre le traitement par BLENREP ou adapter la posologie ou vous demander de consulter un ophtalmologue. Votre médecin peut décider d'arrêter le traitement par BLENREP.

→ **Contactez votre médecin** si votre vision est floue ou que vous avez d'autres problèmes aux yeux.

Saignements et bleus anormaux

BLENREP peut diminuer le nombre de cellules sanguines appelées *plaquettes* qui aident votre sang à coaguler.

Les symptômes d'un nombre faible de plaquettes (*thrombopénie*) comprennent :

- des bleus anormaux sous la peau,
- des saignements plus longs qu'habituellement après une prise de sang,
- des saignements au niveau du nez ou de vos gencives ou des saignements plus graves.

Votre médecin vous demandera de faire une prise de sang avant le début du traitement et de manière régulière pendant le traitement par BLENREP, afin de vérifier que vous avez un taux de plaquettes normal.

→ **Avertissez votre médecin** si vous développez des saignements ou des bleus anormaux, ou d'autres symptômes qui vous inquiètent.

Réactions liées à la perfusion

BLENREP est administré en goutte-à-goutte (*perfusion*) dans une veine. Il arrive que certaines personnes développent des *réactions liées à la perfusion* lors de perfusions.

→ Voir « Réactions liées à la perfusion » à la rubrique 4.

Si vous avez déjà fait une réaction à une perfusion de BLENREP, ou à un autre médicament :

→ **Avertissez votre médecin ou infirmier/ère** avant toute autre perfusion.

Problèmes pulmonaires (Pneumopathie inflammatoire)

Une inflammation grave et potentiellement mortelle des poumons est survenue chez certaines personnes ayant reçu BLENREP.

Les symptômes possibles de l'inflammation pulmonaire comprennent :

- Essoufflement
- Douleur thoracique
- Toux nouvellement apparue ou s'aggravant

Votre médecin peut décider de suspendre ou d'arrêter le traitement par BLENREP si vous présentez ces symptômes.

→ **Informez votre médecin** si vous développez des problèmes pulmonaires ou des symptômes liés à la respiration qui vous inquiètent.

Enfants et adolescents

Ce médicament n'est pas destiné aux enfants ni aux adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et BLENREP

- **Informez votre médecin** si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou avez un projet de grossesse :

- **Informez-en votre médecin** avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes une femme en âge de procréer :

- Votre médecin vous demandera de réaliser un test de grossesse avant le début du traitement par BLENREP.
- Vous devez utiliser une **contraception** efficace pendant toute la durée du traitement et pendant 4 mois après la dernière administration de BLENREP.

Les femmes traitées avec ce médicament qui souhaitent avoir des enfants sont invitées à demander des conseils en fertilité et à envisager la possibilité de congeler des ovocytes avant le traitement.

Si vous êtes un homme susceptible de devenir père :

- Vous devez utiliser une **contraception** efficace pendant toute la durée du traitement et pendant 6 mois après la dernière administration de BLENREP.

Il est conseillé aux hommes traités avec ce médicament de faire congeler et stocker des échantillons de spermatozoïdes avant le traitement.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement ni pendant 3 mois après la dernière administration de BLENREP.

Le passage de BLENREP dans le lait maternel n'est pas connu. Parlez-en à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

BLENREP peut causer des problèmes de vue pouvant affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

- **Vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines**, sauf si vous êtes sûr que votre vue n'est pas affectée. En cas de doute, parlez-en à votre médecin.

BLENREP contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 100 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment BLENREP est administré ?

Votre médecin déterminera la dose correcte de BLENREP. La dose est calculée en fonction de votre poids corporel.

La dose recommandée est de 2,5 mg de BLENREP par kilogramme de poids corporel. Il est administré par votre médecin ou infirmier/ère en goutte-à-goutte dans une veine (*perfusion intraveineuse*) toutes les 3 semaines.

Avant votre perfusion, vous devez appliquer des gouttes lubrifiantes et humidifiantes pour les yeux (*larmes artificielles sans conservateur*). Vous devez continuer d'utiliser des gouttes pour les yeux au moins 4 fois par jour pendant votre traitement par BLENREP.

Si vous recevez plus de BLENREP que vous n'auriez dû

Ce médicament vous sera administré par votre médecin ou infirmier/ère. Dans le cas peu probable où vous en recevez trop (surdosage), votre médecin vérifiera si vous avez des effets indésirables.

Si vous manquez une administration de BLENREP

Il est très important d'aller à tous vos rendez-vous pour s'assurer que votre traitement fonctionne. Si vous manquez un rendez-vous, prenez un autre rendez-vous dès que possible.

➔ Contactez votre médecin ou l'hôpital le plus tôt possible pour prendre un nouveau rendez-vous.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions liées à la perfusion

Certaines personnes peuvent faire des réactions similaires à des réactions allergiques lorsqu'elles reçoivent une perfusion. Celles-ci se développent en général en quelques minutes ou quelques heures, mais peuvent aussi survenir jusqu'à 24 heures après le traitement.

Les symptômes peuvent être :

- bouffées de chaleur,
 - frissons,
 - fièvre,
 - difficulté à respirer,
 - rythme cardiaque rapide,
 - chute de la pression artérielle.
- ➔ **Demander une aide médicale immédiatement** si vous pensez avoir ce type de réaction.

Autres effets indésirables

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquent : Ils peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- problèmes aux yeux, incluant une anomalie au niveau de la cornée de l'œil (*kératopathie*), une vision floue et sécheresse des yeux.
➔ **Lire les informations** dans le paragraphe « Problèmes à l'œil » à la rubrique 2 de cette notice.
- faible nombre d'un type de cellules sanguines appelées plaquettes (*thrombopénie*), qui aident le sang à coaguler, pouvant causer des bleus ou des saignements anormaux
➔ **Lire les informations** dans le paragraphe « Saignements et bleus anormaux » à la rubrique 2 de cette notice.
- infection des poumons (*pneumonie*)
- fièvre
- faible nombre de globules rouges qui transportent l'oxygène dans le sang (*anémie*), pouvant causer faiblesse et fatigue.
- faible nombre de globules blancs dans le sang (*lymphopénie, leucopénie, neutropénie*).

- taux anormal d'enzymes dans le sang indiquant des problèmes hépatiques (*aspartate aminotransférase, gamma glutamyltransférase*).
- nausées
- sensation de fatigue
- diarrhée

Fréquent : Ils peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- rhume ou symptômes de rhume comme la toux, un écoulement nasal ou un mal de gorge.
- vomissements
- taux anormal de créatine phosphokinase
- sensibilité à la lumière (photophobie)
- irritation à l'œil
- urine d'aspect mousseux, écumeux ou bulleux indiquant un taux élevé de protéines dans l'urine (*albuminurie*)

Peu fréquent : Ils peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- ulcère de la cornée, possiblement associée à une infection (*kératite ulcéreuse et infectieuse*)

Indéterminée : la fréquence de survenue ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles

- inflammation des poumons (*pneumopathie inflammatoire*)
- diminution de la sensibilité de la cornée de l'œil (*hypoesthésie de la cornée*)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver BLENREP ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après {EXP}. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient BLENREP

La substance active est le belantamab mafodotin. Un flacon de poudre contient 100 mg de belantamab mafodotin. Après reconstitution, la solution contient 50 mg de belantamab mafodotin par ml.

Les autres composants sont le citrate de sodium, l'acide citrique, le tréhalose dihydraté, l'édétate disodique et le polysorbate 80 (voir la rubrique 2 « BLENREP contient du sodium »).

Comment se présente BLENREP et contenu de l'emballage extérieur

BLENREP est une poudre, blanche à jaune, contenue dans un flacon en verre disposant d'un bouchon en caoutchouc et d'un opercule amovible en plastique. Chaque boîte contient un flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited,
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irlande

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Österreich

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

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. z o.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 (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) 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 (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}>.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament évaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Instructions détaillées concernant l'utilisation, la manipulation, la reconstitution et l'administration

Le nom commercial et le numéro de lot du médicament administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

Préparation de la solution pour perfusion

BLENREP est un médicament anticancéreux cytotoxique. Il doit être manipulé avec précaution. La reconstitution et la dilution de la solution doivent être effectuées en condition aseptique.

La posologie recommandée de BLENREP est de 2,5 mg/kg administré par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines.

Calculer la dose (mg), le volume total (ml) de solution nécessaire et le nombre de flacons nécessaires en fonction du poids corporel réel du patient (kg).

Reconstitution

1. Sortir le ou les flacons de BLENREP du réfrigérateur et les laisser reposer pendant environ 10 minutes jusqu'à ce qu'ils soient à température ambiante.
2. Reconstituer chaque flacon avec 2 ml d'eau pour préparations injectables afin d'obtenir une concentration de 50 mg/ml. Agiter doucement le flacon pour faciliter la dissolution. Ne pas secouer.
3. Inspecter visuellement la solution reconstituée afin de détecter la présence de particules et toute coloration anormale. La solution reconstituée doit se présenter sous la forme d'un liquide transparent à opalescent, incolore à jaune ou brun. Jeter le flacon de solution reconstituée en cas de présence de corps étrangers, autres que des particules protéiques translucides à blanches.

Instructions de dilution pour administration intraveineuse

1. Prélevez de chaque flacon le volume nécessaire pour la dose calculée.
2. Ajouter la quantité nécessaire de BLENREP dans la poche pour perfusion contenant 250 ml de solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % (9 mg/ml). Mélanger délicatement la solution diluée par retournement. La concentration finale de la solution diluée doit se situer entre 0,2 mg/ml et 2 mg/ml. NE PAS SECOUER.
3. Jeter toute la solution reconstituée inutilisée de BLENREP restant dans le flacon.

Si la solution diluée pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) jusqu'à 24 heures avant l'administration. Si la solution diluée est conservée au réfrigérateur, la laisser s'équilibrer à la température ambiante avant de l'administrer. La solution diluée peut être conservée à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) pendant un maximum de 6 heures avant l'administration (comprenant la durée de perfusion).

Instructions pour l'administration

1. Administrer la solution diluée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes minimum à l'aide d'un set de perfusion en polychlorure de vinyle ou en polyoléfine.
2. Il n'est pas nécessaire de filtrer la solution diluée. Cependant, si la solution diluée est filtrée, l'utilisation d'un filtre à base de polyéthersulfone (PES) est recommandée.

Elimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Ce médicament n'est plus autorisé

Annexe IV

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Ce médicament n'est plus autorisé

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le belantamab mafodotin, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes:

Au vu des données disponibles sur les modifications du plexus nerveux sous-basal de la cornée et la diminution de la sensibilité de la cornée dans la littérature, des rapports spontanés comprenant une relation temporelle et posologique évidente, un « dechallenge » positif et au vu d'un plausible mécanisme d'action, le rapporteur du PRAC considère qu'une relation causale entre le belantamab mafodotin et les modifications du plexus nerveux sous-basal de la cornée et la diminution de la sensibilité de la cornée est au moins raisonnablement possible. Le rapporteur du PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant du belantamab mafodotin devraient être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au belantamab mafodotin, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le belantamab mafodotin demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.

Ce médicament n'est plus autorisé