

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Blenrep 70 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Blenrep 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Belantamab mafodotin huwa konjugat ta' antikorp tal-mediċina (ADC- *antibody-drug conjugate*) li fih belantamab, antikorp IgG1k monoklonali umanizzat afukosilat, speċifiku għall-antiġen tal-maturazzjoni taċ-ċelluli B (BCMA - *B cell maturation antigen*), magħmul permezz ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA f'linja ta' ċelluli mammiferi (Ovarju tal-Ħamster Ċiniż) li huwa kkonjugat ma' maleimidocaproyl monomethyl auristatin F (mcMMAF).

Blenrep 70 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett wiehed ta' trab fih 70 mg ta' belantamab mafodotin.

Wara r-rikostituzzjoni b' 1.4 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet, kull mL ta' soluzzjoni fih 50 mg ta' belantamab mafodotin.

*Eċċipjent b'effett magħruf*

Kull kunnett ta' soluzzjoni rrikostitwita fih 0.28 mg ta' polysorbate 80 f'kull 1.4 mL ta' soluzzjoni li tista' tingħbed.

Blenrep 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett wiehed ta' trab fih 100 mg ta' belantamab mafodotin.

Wara r-rikostituzzjoni b' 2 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet, kull mL ta' soluzzjoni fih 50 mg ta' belantamab mafodotin.

*Eċċipjent b'effett magħruf*

Kull kunnett ta' soluzzjoni rrikostitwita fih 0.4 mg ta' polysorbate 80 f'kull 2 mL ta' soluzzjoni li tista' tingħbed.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat).

Trab lijoofilizzat abjad għal isfar.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Blenrep hu indikat fl-adulti għat-trattament ta' majeloma multipla li rkadiet jew li hija refrattarja:

- flimkien ma' bortezumib u dexamethasone f'pazjenti li preċedement irċevew mill-inqas terapija waħda; u
- flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone f'pazjenti li preċedement irċevew mill-inqas terapija waħda li kienet tinkludi lenalidomide.

#### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament bi Blenrep għandu jinbeda u jkun sorveljat minn speċjalisti li għandhom esperjenza fit-trattament tal-majeloma multipla.

##### Kura rrakkomandata ta' appoġġ

Il-pazjenti għandu jsirilhom eżami oftalmiku (li jinkludi akutezza viżiva u eżami b'lampa tal-ferq) li jsir minn professjonist tal-kura tal-għajnejn qabel kull wieħed mill-ewwel erba' dozi ta' trattament b'Blenrep, u mbagħad wara dan il-perjodu skont kif klinikament indikat (ara sezzjoni 4.4).

##### Pożoloġija

L-għoti ta' Blenrep għandu jitkompla skont l-iskeda rrakkomandata sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità li ma tkunx aċċettabbli. Blenrep jingħata flimkien ma' trattament oħra (ara Tabella 1). Għal prodotti mediċinali oħra li jingħataw ma' Blenrep, ara sezzjoni 5.1 u s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott l-aktar reċenti rispettiv.

**Tabella 1: Skeda rrakkomandata tal-bidu tad-doża għal Blenrep flimkien ma' terapiji oħra**

Skeda kkombinata	Skeda rrakkomandata tal-bidu tad-doża
Flimkien ma' bortezumib u dexamethasone (BVD) <sup>a</sup> (Tul taċ-ċiklu = 3 ġimgħat)	2.5 mg/kg mogħti darba kull 3 ġimgħat
Flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone (BPd) (Tul taċ-ċiklu = 4 ġimgħat)	Ċiklu 1: 2.5 mg/kg mogħti darba Mit-2 Ċiklu 'l quddiem: 1.9 mg/kg mogħti darba kull 4 ġimgħat

<sup>a</sup> Bortezumib u dexamethasone huma mogħtija għall-ewwel 8 ċikli.

Jekk tinqabeż doża ppjanata ta' Blenrep għal raġunijiet oħra għajr dawk marbuta ma' reazzjonijiet avversi, huwa rrakkomandat li Blenrep jerga' jinbeda meta jibda ċ-ċiklu ta' trattament ippjanat li jmiss.

Jekk doża ppjanata ta' Blenrep tinqabeż minhabba reazzjonijiet avversi, huwa rrakkomandat li Blenrep jerga' jinbeda meta jibda ċ-ċiklu ta' trattament ippjanat li jmiss wara l-rkupru mir-reazzjonijiet avversi (ara Tabella 3).

##### Modifikazzjonijiet fid-doża

Modifikazzjonijiet fid-doża huma meħtieġa minn kważi kull pazjent sabiex jiġu mmaniġġjati s-sigurtà u t-tollerabilità. Tnaqqis fil-livelli tad-doża għal Blenrep huma pprovduti f'Tabella 2. Il-modifikazzjonijiet irrakkomandati biex jiġu mmaniġġjati r-reazzjonijiet avversi huma pprovduti f'Tabella 3.

**Tabella 2: Skeda ta' tnaqqis fid-doża għal Blenrep**

	<b>It-tehid flimkien ma' bortezomib u dexamethasone</b>	<b>It-tehid flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone</b>
Skeda rrakkomandata tal-bidu tad-doża	2.5 mg/kg kull 3 ġimghat	2.5 mg/kg darba fl-1 ciklu mbagħad 1.9 mg/kg kull 4 ġimghat li tibda fit-2 ciklu
Tnaqqis fid-doża livell 1	1.9 mg/kg kull 3 ġimghat	1.9 mg/kg kull 8 ġimghat
Tnaqqis fid-doża livell 2	NA <sup>a</sup>	1.4 mg/kg kull 8 ġimghat

NA (*Not applicable*) = Ma japplikax.

<sup>a</sup> M'hemm ebda tnaqqis tad-doża livell 2.

### *Reazzjonijiet avversi okulari*

L-avvenimenti okulari ġew ikklassifikati skont x'instab fl-eżami oftalmiku li jinkludi kemm dak li nstab fl-eżami tal-kornea kif ukoll skont l-aħjar l-akutezza viżiva kkoreġuta (BCVA- *best corrected visual acuity*). Dak li nstab fl-eżami oftalmiku għandu jiġi evalwat mill-ispeċjalista li qed jieħu hsieb it-trattament qabel ma tiġi ddeterminata d-doża ta' Blenrep.

Dak li jinstab fl-eżami tal-kornea jista' jew jista' ma jkunx akkumpanjat minn tibdil fil-BCVA. Is-severità tar-reazzjoni avversa okulari hija definita mill-aktar għajn affettwata b'mod sever peress li ż-żewġ għajnejn jistgħu ma jkunux affettwati sal-istess grad. Huwa importanti li l-ispeċjalisti jqisu mhux biss dak li jsibu fl-eżaminazzjoni tal-kornea iżda wkoll it-tibdil fl-akutezza viżiva u s-sintomi rrappurtati hekk kif jevalwaw dewmien u tnaqqis fid-doża.

Terġax iżżid id-doża wara li jkun sar tnaqqis fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi okulari. Żieda mill-ġdid tad-doża għal reazzjonijiet avversi li mhumiex okulari għandha tkun ibbażata fuq il-ġudizzju kliniku, jekk ikun applikabbli.

**Tabella 3. Modifikazzjonijiet irrakkomandati fid-doża għal reazzjonijiet avversi**

<b>Reazzjoni avversa</b>	<b>Severità<sup>a</sup></b>	<b>Modifikazzjonijiet irrakkomandati fid-doża</b>
Reazzjonijiet avversi okulari <sup>b</sup> (ara sezzjoni 4.4)	<p>Hafifa (Grad 1)</p> <p><i>Sejba(jiet) tal-eżami tal-kornea</i></p> <p>Keratopatija superficjali hafifa ppuntegġjata li tmur għall-agħar mil-linja bażi, bi jew mingħajr sintomi.</p> <p><i>Bidla fil-BCVA</i></p> <p>Tnaqqis mil-linja bażi ta' linja 1 fuq l-akutezza viżiva ekwivalenti ta' snellen</p>	It-trattament għandu jitkompla bid-doża attwali.
	<p>Moderata (Grad 2)</p> <p><i>Sejba(jiet) tal-eżami tal-kornea</i></p> <p>Keratopatija superficjali moderata ppuntegġjata, depożiti bħal mikroċisti fi rqajja', ċpar subepiteljali periferali, jew opaċità stromali periferali ġdida.</p> <p><i>Bidla fil-BCVA</i></p>	Waqqaf it-trattament sakemm ikun hemm titjib għal severità hafifa jew aħjar kemm fis-sejbiet tal-eżami tal-kornea u kemm tal-BCVA. Erga' ibda t-trattament bid-doża mnaqqsa għal livell 1 skont Tabella 2. Jekk ikun hemm tossiċità qabel id-dożaġġ tat-2 ciklu għal BPd, naqqas id-doża ta' Blenrep għal 1.9 mg/kg kull 4 ġimghat għat-2 ciklu u għaċ-ċikli sussegwenti kollha.

	<p>Tnaqqis mil-linja baži ta' 2 linji (u akutezza viżiva ekwivalenti ta' snellen mhux aghar minn 20/200)</p> <p>Jew</p> <p>Severa (Grad 3) <i>Sejba(jiet) tal-eżami tal-kornea</i></p> <p>Keratopatija superficjali severa ppuntegġjata, depożiti bhal mikroċisti li jkun diffużi u jinvolvu l-kornea ċentrali, ċpar subepiteljali ċentrali, jew opaċità stromali ċentrali għda</p> <p><i>Bidla fil-BCVA</i> Tnaqqis mil-linja baži ta' 3 linji jew aktar (u akutezza viżiva ekwivalenti ta' snellen mhux aghar minn 20/200).</p>	
	<p>Difett fl-Epitolju tal-Kornea bhal Ulċeri fil-Kornea jew Bidla fil-BCVA aghar minn 20/200 (Grad 4)</p> <p><i>Sejba(jiet) tal-eżami tal-kornea</i></p> <p>Difett fl-epitolju tal-kornea bhal ulċeri fil-kornea<sup>b</sup></p> <p><i>Bidla fil-BCVA</i> Tnaqqis fl-akutezza viżiva ekwivalenti ta' snellen għal aghar minn 20/200</p>	<p>Waqqaf sakemm ikun hemm titjib għal severità hafifa jew aħjar kemm fis-sejbiet tal-eżami tal-kornea u kemm fil-BCVA. Erga' ibda t-trattament bid-doża mnaqqsa għal livell 1 għal BVd u doża mnaqqsa għal livell 2 għal BPd skont Tabella 2, jekk applikabbli.</p> <p>Għal sintomi li jmorru għall-agħar li ma jirrispondux għall-immaniġġjar xieraq, ikkunsidra l-waqfien permanenti.</p>
<p>Tromboċitopenija<sup>c</sup> (ara sezzjoni 4.4)</p>	<p>Grad 3</p>	<p>Mingħajr fsada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Għal pazjenti fuq 2.5 mg/kg, naqqas Blenrep għal 1.9 mg/kg. Għal BVd, wiehed jista' jikkunsidra li jmur lura għad-doża preċedenti, jekk ikun xieraq ladarba t-tromboċitopenija tirkupra għal Grad 2 jew aħjar.</li> <li>Għal pazjenti fuq 1.9 mg/kg jew inqas, kompli bl-istess doża.</li> </ul>

		<p>Bi fsada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf Blenrep sakemm ikun hemm titjib għal Grad 2 jew aħjar. Għal pazjenti preċedentement fuq 2.5 mg/kg, erġa' ibda Blenrep b'1.9 mg/kg. Għal pazjenti fuq 1.9 mg/kg jew inqas erġa' ibda bl-istess doża.</li> </ul> <p>Ikkunsidra trattament addizzjonali ta' sostenn (e.ż., trasfużjoni), skont l-indikazzjoni klinika u skont il-prattika lokali.</p>
	Grad 4	<p>Waqqaf id-doża. Ikkunsidra li terġa' tibda jekk ikun hemm irkupra għal Grad 3 jew aħjar, u biss jekk ma jkunx hemm fsada attiva fil-ħin ta' meta se terġa' tibda t-trattament. Għall-pazjenti li preċedentement kienu fuq 2.5 mg/kg, erġa' ibda Blenrep b'1.9 mg/kg. Għall-pazjenti fuq 1.9 mg/kg jew inqas, erġa' ibda bl-istess doża.</p>
Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.4)	Grad 2	<p>Interrompi l-infużjoni u pprovi trattament ta' sostenn. Ladarba s-sintomi jfiequ għal Grad 1 jew aħjar, erġa' ibda b'rata ta' infużjoni mnaqqsa b'mill-inqas 50 % u tista' tikkunsidra li timmedika minn qabel</p>
	Grad 3	<p>Interrompi l-infużjoni u pprovi trattament ta' sostenn. Ladarba s-sintomi jfiequ, erġa' ibda d-dożaġġ b'rata ta' infużjoni mnaqqsa. Għal infużjonijiet futuri, ikkunsidra l-medikazzjoni minn qabel.</p>
	Grad 4	<p>Waqqaf Blenrep b'mod permanenti.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jekk ir-reazzjoni għall-infużjoni tkun anafilattika jew ta' periklu għall-ħajja, waqqaf b'mod permanenti l-infużjoni u ibda kura ta' emerġenza xierqa.</li> </ul>
Pnewmonite (ara sezzjoni 4.8)	Grad $\geq 3$	<p>Waqqaf Blenrep b'mod permanenti.</p>
Reazzjonijiet avversi oħra (ara sezzjoni 4.8)	Grad 3	<p>Waqqaf Blenrep sakemm ikun hemm titjib għal Grad 1 jew aħjar. Għall-pazjenti preċedentement fuq 2.5 mg/kg, erġa' ibda Blenrep b'1.9 mg/kg. Għall-pazjenti fuq 1.9 mg/kg jew inqas, erġa' ibda bl-istess doża.</p>
	Grad 4	<p>Ikkunsidra t-twaqqif b'mod permanenti ta' Blenrep.</p> <p>Jekk jitkompla t-trattament, waqqaf Blenrep sakemm ikun hemm titjib għal Grad 1 jew aħjar. Għall-pazjenti preċedentement fuq 2.5 mg/kg, erġa' ibda Blenrep b'1.9 mg/kg. Għall-pazjenti fuq 1.9 mg/kg jew inqas, erġa' ibda bl-istess doża.</p>

BCVA (best corrected visual acuity) = l-aħjar akutezza viżiva kkoreġuta; BPd = Blenrep flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone; BVd = Blenrep flimkien ma' bortezumib u dexamethasone.

<sup>a</sup> Ir-reazzjonijiet avversi li mhumiex okulari ġew ikklassifikati skont il-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer.

<sup>b</sup> Difett fil-kornea jista' jwassal għal ulċeri fil-kornea. Dawn għandhom jiġu mmanigġjati fil-pront u kif klinikament indikat minn professjonist tal-kura tal-għajnejn. Ulċera tal-kornea, skont id-definizzjoni, tisser difett fl-epitelju b'infiltazzjoni fl-istroma ta' taht.

<sup>c</sup> Jekk jiqies li t-tromboċitopenija hija relatata mal-marda, mhijiex akkumpanjata minn fsada, u tirkupra b'trasfużjonijiet għal  $>25 \times 10^9/L$  ta' plejtlits, jista' jiġi kkunsidrat li t-trattament jitkompli bid-doża attwali.

## Popolazzjonijiet speċjali

### *Anzjani*

Mhu rrakkomandat ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti li għandhom età ta' 65 sena jew iżjed (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

### *Indeboliment tal-kliewi*

Mhu rrakkomandat ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif (eGFR 60-89 mL/min), moderat (eGFR 30-59 mL/min), sever (eGFR < 30 mL/min fejn m'hemm bżonn ta' dijalisi) jew f'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (eGFR < 15 mL/min fejn hemm bżonn ta' dijalisi) (ara sezzjoni 5.2).

### *Inbedoliment tal-fwied*

Mhu rrakkomandat ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (bilirubina totali aktar mill-ogħla limitu tan-normal [ULN -upper limit of normal] sa  $\leq 1.5 \times ULN$  u kwalunkwe aspartat transaminażi [AST] jew bilirubina totali  $\leq ULN$  b'AST > ULN). Id-data hija limitata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (bilirubina totali aktar minn  $1.5 \times ULN$  sa  $\leq 3.0 \times ULN$  u kwalunkwe livell ta' AST), jew f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (bilirubina totali aktar minn  $3.0 \times ULN$  u kwalunkwe livell ta' AST) biex issostni rakkomandazzjoni dwar id-doża; Blenrep għandu jintuża biss f'dawn il-pazjenti jekk il-benefiċċji potenzjali ikunu akbar mir-riskji potenzjali (ara sezzjoni 5.2).

### *Piż tal-ġisem*

Id-doża ta' Blenrep hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem ta' dak il-ħin fil-linja bażi u ġie studjat f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' 37 sa 170 kg (ara sezzjoni 5.2). Għal tibdil fil-piż tal-ġisem waqt it-trattament ta' >10%, erġa' kkalkula d-doża abbażi tal-piż tal-ġisem attwali fil-ħin tad-dożaġġ.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

M'hemm ebda użu rilevanti ta' Blenrep fil-popolazzjoni pedjatrika għat-trattament ta' majeloma multipla li rkadiet jew li hija refrattorja.

## Metodu ta' kif għandu jingħata

Blenrep huwa biss għall-infużjoni minn ġol-vini u jingħata permezz ta' pompa tal-infużjoni għall-ġhoti minn ġol-vini bl-użu ta' sett tal-infużjoni magħmul minn polyvinyl chloride jew polyolefin fuq perjodu ta' madwar 30 minuta. F'każ ta' reazzjoni marbuta mal-infużjoni (IRR- *infusion-related reaction*), il-ħin ta' kemm iddum tagħti l-infużjoni jista' jiġi estiż għal aktar minn 30 minuta, sakemm il-ħin totali tal-użu, inkluż kemm il-preparazzjoni u kemm l-ġhoti tad-doża, ma jaqbx it-tul ta' żmien permess ta' 6 sigħat.

Blenrep ma jridx jingħata bħala injezzjoni minn ġol-vini bħala *bolus* jew *push*.

Blenrep irid jiġi dilwit qabel ma jingħata.

M'hemmx bżonn ta' filtrazzjoni tas-soluzzjoni ddilwita. Madankollu, jekk is-soluzzjoni ddilwita tiġi ffiltrata, huwa rrakkomandat filter ibbażat fuq polyethersulfone (PES) ta' 0.2 µm jew 0.22 µm.

Għall-istruzzjonijiet dwar id-dilwizzjoni, prekawzjoni qabel ma timmanipula jew tagħti l-prodott mediċinali, l-immaniġġjar u r-rimi tal-kunjetti, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

#### Reazzjonijiet avversi okulari

Reazzjonijiet avversi okulari (eż. vista mċajpra, għajnejn xotti, irritazzjoni fl-għajnejn, u fotofobja) ġew irrappurtati bl-użu ta' Blenrep. L-aktar li ġew irrappurtati b'mod komuni minn dak li nstab mill-eżami tal-kornea kienu jinkludu keratopatija superficjali ppuntegġjata, tibdil fl-epitelju li jixbah dak ta' mikroċisti, u ċpar, bi jew mingħajr tibdil fl-akutezza viżiva jew sintomi. Tibdil kliniku rilevanti fl-akutezza viżiva jista' jkun assoċjat ma' diffikultà temporanja fis-sewqan jew fit-tħaddim ta' magni (ara sezzjonijiet 4.7 u 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex b'mod temporanju jevitaw attivitajiet bhas-sewqan jew it-tħaddim ta' magni jekk isehħu sintomi fil-vista (ara sezzjoni 4.7) u biex jirrappurtaw minnufih kwalunkwe tibdil fil-vista. Huwa rrakkomandat monitoraġġ oftalmoloġiku regolari.

L-ispeċjalisti għandhom ukoll ihegġu lill-pazjenti biex jinformatom dwar kwalunkwe sintomu okulari. Eżamijiet oftalmiċi, li jinkludu valutazzjoni tal-akutezza viżiva u eżami b'lampa tal-ferq, għandhom isiru qabel kull wieħed mill-ewwel 4 dozi ta' Blenrep u waqt it-trattament kif indikat klinikament.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jagħmlu dmugħ artifiċjali mingħajr preservattivi mill-inqas 4 darbiet kuljum matul it-trattament. Il-pazjenti għandhom jevitaw li jużaw lentijiet tal-kuntatt sat-tmiem tat-trattament. Jistgħu jintużaw lentijiet ta' kuntatt terapewtiċi taħt id-direzzjoni ta' oftalmologu.

Pazjenti li jinstabilhom xi haġa waqt l-eżaminazzjoni tal-kornea (keratopatiji bħal keratopatija superficjali ppuntegġjata jew depożiti li jixbhu mikroċisti) bi jew mingħajr tibdil fl-akutezza viżiva jista' jkollhom bżonn modifikazzjoni fid-doża (dewmien u/jew tnaqqis) jew twaqqif tat-trattament ibbażat fuq is-severità ta' dak li nstab (ara Tabella 3).

Ġew irrappurtati każijiet ta' tibdil fil-plexus tan-nervituri subbażali tal-kornea (eż. frammentazzjoni tal-fibra tan-nerv u telf ta' fibri tan-nerv) li jirriżulta f'ipoesteżija tal-kornea u każijiet ta' ulċeri fil-kornea (keratite ulċerattiva u infettiva) (ara sezzjoni 4.8). Dawn għandhom jiġu mmaniġġjati fil-pront u kif klinikament indikat minn professjonist tal-kura tal-għajnejn. It-trattament bi Blenrep għandu jitwaqqaf sakemm l-ulċera fil-kornea tkun fieqet (ara Tabella 3).

#### Tromboċitopenija

Avvenimenti tromboċitopeniċi (tromboċitopenija u tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits) ġew irrappurtati bl-użu ta' Blenrep. Tromboċitopenija tista' twassal għal avvenimenti serji ta' fsada, li jinkludu fsada gastrointestinali u intrakranjali (ara sezzjoni 4.8).

L-ghadd sħih tad-demem (CBC-*complete blood count*) bid-differenzjali u li jinkludi l-ghadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat b'mod frekwenti matul it-trattament kollu. Pazjenti li jkollhom tromboċitopenija ta' Grad 3 jew 4 jew dawk li jkunu qed jieħdu trattament konkomitanti b'antikoagulanti jista' jkollhom bżonn monitoraġġ aktar frekwenti u għandhom jiġu mmaniġġjati b'dewmien fid-doża jew bi tnaqqis fid-doża (ara Tabella 3). Tista' tingħata terapija ta' appoġġ (eż. trasfużjonijiet tal-plejtlits) skont il-prattika medika standard.

#### Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni

Ġew irrappurtati reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRR - *Infusion-related reactions*) bl-użu ta' Blenrep. Il-biċċa l-kbira tal-IRRs kienu ta' Grad 1 jew 2 u fiequ fl-istess jum (ara sezzjoni 4.8). Jekk isseħħ reazzjoni relatata mal-infużjoni ta' grad 2 jew oġhla waqt l-ġhoti, naqqas ir-rata tal-infużjoni jew waqqaf l-infużjoni skont is-severità tas-sintomi. Ibda trattament mediku xieraq u erġa' ibda l-infużjoni b'rata aktar bil-mod, jekk il-kondizzjoni tal-pazjent tkun stabbli. Jekk isseħħ IRR ta' Grad 2 jew oġhla, ikkunsidra l-premedikazzjoni għall-infużjonijiet sussegwenti (ara Tabella 3).

#### Pnewmonite

Ġew osservati każijiet ta' pnewmonite bi Blenrep, inkluż avvenimenti fatali. Tris issir evalwazzjoni tal-pazjenti b'sintomi pulmonarji ġodda jew li jmorru għall-aġħar u li m'hemmx spjegazzjoni għalihom (eż. sogħla, dispnea) sabiex tiġi eskluża l-possibbiltà ta' pnewmonite. F'każ ta' suspett jew ikun hemm konferma ta' pnewmonite ta' Grad 3 jew oġhla, huwa rakkomandat li Blenrep jitwaqqaf u jinbeda trattament xieraq.

#### Riattivazzjoni tal-virus tal-epatite B

Tista' sseħħ ir-riattivazzjoni tal-virus tal-epatite B (HBV- *Hepatitis B virus*) f'pazjenti ttrattati b'prodotti mediċinali mmirati kontra ċ-ċelluli B, inkluż Blenrep, u f'xi każijiet dan jista' jirriżulta f'epatite fulminanti, insuffiċjenza epatika u mewt. Pazjenti b'evidenza ta' seroloġija pożittiva għall-HBV iridu jiġu mmonitorjati għal sinjali kliniċi u ta' laboratorju ta' riattivazzjoni ta' HBV skont il-linji gwidi kliniċi. F'pazjenti li jiżviluppaw ir-riattivazzjoni tal-HBV waqt li qeġhdin fuq Blenrep għandu jkollhom it-trattament bi Blenrep miżmum u l-pazjenti jridu jiġu ttrattati skont il-linji gwida kliniċi.

#### Eċċipjenti b'effett maġħruf

##### *Polysorbate 80*

Dan il-prodott mediċinali fih polysorbate 80 (E433), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi. Kull kunjett ta' 70 mg fih 0.28 mg ta' polysorbate 80 (E433) f'1.4 mL ta' soluzzjoni rrikostitwita li tista' tingħibed, u kull kunjett ta' 100 mg fih 0.4 mg ta' polysorbate 80 (E433) f'2 mL ta' soluzzjoni rrikostitwita li tista' tingħibed.

##### *Sodium*

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) għal kull doża, jiġifieri huwa essenzjalment "mingħajr sodium".

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettqu ebda studji ta' interazzjoni. Abbażi ta' *data in vitro* u klinika disponibbli, hemm riskju baxx ta' interazzjonijiet mediċinali farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi għal belantamab mafodotin. Evalwazzjonijiet farmakokinetiċi kliniċi tat-teħid flimkien ta' belantamab mafodotin ma' bortezomib, lenalidomide, pomalidomide, u/jew dexamethasone ma' indikaw ebda interazzjoni ta' mediċina ma' mediċina klinikament rilevanti bejn belantamab mafodotin u dawn il-prodotti mediċinali ta' molekula żgħira.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

## Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa u fl-irġiel

### *Nisa*

L-istat tat-tqala ta' nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jiġi vverifikat qabel ma tinbeda t-terapija bi Blenrep. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament bi Blenrep u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża.

### *Irġiel*

Irġiel bi shab nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament bi Blenrep u għal mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar doża.

## Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' belantamab mafodotin f'nisa tqal. Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tal-komponent ċitotossiku monomethyl auristatin F (MMAF), belantamab mafodotin jista' jikkawża ħsara embrijo-fetali meta jingħata lil mara tqala (ara sezzjoni 5.3). L-immunoglobulini umani (IgG) huma magħrufa li jgħaddu mill-plaċenta; u għalhekk, peress li huwa IgG, belantamab mafodotin għandu l-potenzjal li jiġi trażmess mill-omm għall-fetu li qed jiżviluppa.

Blenrep mhux irrakkomandat waqt it-tqala ħlief jekk il-benefiċċju għall-omm ikun akbar mir-riskji potenzjali għall-fetu. Jekk mara tqala jkollha bżonn tiġi ttrattata, għandha tingħata parir ċar dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

## Treddiġh

Mhux magħruf jekk belantamab mafodotin huwiex eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-immunoglobulina G (IgG) hija prezenti fil-ħalib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħar. Peress li belantamab mafodotin huwa antikorp monoklonali IgG umanizzat, u abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni, dan jista' jikkawża reazzjonijiet avversi serji f'trabi tat-twelid jew trabi li jkunu qed jiġu mreddgħa minn ommijiet li jkunu qed jiġu ttrattati.

Blenrep m'għandux jintuza waqt it-treddiġh u t-treddiġh għandu jiġi evitat għal mill-inqas 3 xhur mill-aħħar doża ta' Blenrep.

## Fertilità

Abbażi ta' sejbiet fl-animali u l-mekkaniżmu ta' azzjoni, belantamab mafodotin jista' jindeboli l-fertilità fin-nisa u fl-irġiel ta' potenzjal riproduttiv (ara sezzjoni 5.3).

Għalhekk, l-ispeċjalisti jistgħu jagħtu parir dwar il-preservazzjoni tal-fertilità lin-nisa li jistgħu joħorġu tqal u lill-irġiel li qed jiġu ttrattati bi Blenrep u li fil-futur ikunu jixtiequ t-tfal.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Blenrep għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jużaw il-kawtela meta jsuqu jew ihaddmu magni waqt li qegħdin fuq Blenrep peress li jista' jaffettwa l-vista tagħhom u jaffettwa l-kapaċità tagħhom li jsuqu jew jużaw l-magni minhabba l-impatt fuq l-akutezza viżiva u r-reazzjonijiet avversi okulari l-oħra (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

## Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (kwalunkwe grad) kienu dak li nstab mill-eżaminazzjoni tal-kornea (inkluż keratopatija (84%), tnaqqis fl-akutezza viżiva (81 %), tromboċitopenija (62%), vista mċajpra (52 %), għajnejn xotti (36%), sensazzjoni ta' xi haġa barranija fl-għajnejn (32%), fotofobja (30%), irritazzjoni fl-għajnejn (28%), newtrogenija (27 %), anemija (23 %), dijarea (23 %), newropatiji (23 %) u wġiġh fl-għajnejn (21 %).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni (kwalunkwe grad) kienu pulmonite (9%), deni (4%) COVID-19 (3%), COVID-19 pulmonite (3%), u tromboċitopenija (2 %).

Il-proporzjon ta' pazjenti li waqqfu t-trattament minhabba reazzjonijiet avversi kienu 24%. L-aktar reazzjoni avversa komuni li wasslet għat-twaqqif tat-trattament kienet avvenimenti okulari (7%).

Il-frekwenza tat-tnaqqis fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi kienet ta' 63%. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għal tnaqqis fid-doża kienu avvenimenti okulari (39%), tromboċitopenija (12%), tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits (6%), insomnja (5%), newropatija sensorjali periferali (5%), newropatija periferali (5%), newtrogenija (4%), għeja (3%), u tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili (2%).

Il-frekwenza tad-dewmien fid-dożagġ minhabba reazzjonijiet avversi kienet ta' 83%. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għal dewmien fid-dożagġ kienu avvenimenti okulari (67%), tromboċitopenija (16%), COVID-19 (11%), tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits (8%), newtrogenija (8%), infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (7%), pulmonite (7%), dijarea (4%), deni (4%), tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili (4%), newropatija sensorjali periferali (4%), bronkite (3%), COVID-19 pulmonite (3%), kataratta (3%), newropatija periferali (3%), u žieda fl-alanine aminotransferase (3%).

#### Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq il-frekwenzi tal-avvenimenti avversi minn kwalunkwe kawża, minn pazjenti b' majeloma multipla esposti għal belantamab mafodotin, li għalih, wara evalwazzjoni bir-reqqa, relazzjoni kawżali bejn il-prodott mediċinali u l-avveniment avvers hi ja mill-inqas possibbiltà raġonevoli.

Is-sigurtà ta' belantamab mafodotin ġiet evalwata f' aktar minn 7500 pazjent b' majeloma multipla, inkluż 516 -il pazjent li rċevew belantamab mafodotin f' kombinazzjonijiet tripli bħala parti mill-istudji DREAMM-6 (studju ta' esplorazzjoni tad-doża *open label* ta' Fażi 1/2), DREAMM-7, u DREAMM-8, u 312 -il pazjent li rċevew belantamab mafodotin bħala monoterapija fl-istudji DREAMM-2 u DREAMM-3 u jinkludu pazjenti mill-ambjent ta' wara li l-prodott tqiegħed fis-suq.

Ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla f' Tabella 4 skont il-klassifika tas-sistema tal-organi u skont il-frekwenza.

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla f' ordni tal-aktar serju l-ewwel segwit minn daww anqas serji.

Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala:

Komuni ħafna:  $\geq 1/10$

Komuni:  $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$

Mhux komuni:  $\geq 1/1\ 000$  sa  $< 1/100$

Rari:  $\geq 1/10\ 000$  sa  $< 1/1\ 000$

Rari ħafna:  $< 1/10\ 000$

Mhux magħruf: il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli

**Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f' pazjenti b' majeloma multipla ttrattati bi belantamab mafotidin f' provi kliniċi u wara li l-prodott tqiegħed fis-suq**

Sistema tal-Klassifika tal-Organ	Reazzjoniji avversa	Frekwenza	Inċidenza (%)	
			Kwalunkwe Grad	Gradi 3-4

<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	COVID-19	Komuni hafna	18	3
	Infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju	Komuni hafna	15	<1
	Pulmonite	Komuni hafna	13	7
	Infezzjoni fil-passaġġ urinarju	Komuni	9	2
	Bronkite	Komuni	5	<1
	COVID-19 pulmonite	Komuni	3	2
	Riattivazzjoni tal-epatite B	Mhux komuni	<1	<1
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	Trombocitopenija <sup>a</sup>	Komuni hafna	62	47
	Newtopenija <sup>b</sup>	Komuni hafna	27	22
	Anemija	Komuni hafna	23	12
	Limfopenija <sup>c</sup>	Komuni hafna	10	7
	Lewkopenija <sup>d</sup>	Komuni	9	4
	Newtopenija bid-deni	Komuni	1	1
<b>Disturbi fis-sistema immunitarja</b>	Ipogammaglobulinimja	Komuni	2	<1
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	Tnaqqis fl-aptit	Komuni	8	<1
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	Insomnja	Komuni hafna	13	1
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	Newropatiji <sup>e</sup>	Komuni hafna	23	2
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>	Sejbiet mill-eżaminazzjoni tal-kornea (inkluż keratopatija) <sup>f, g</sup>	Komuni hafna	84	62
	Tnaqqis fl-akutezza viżiva <sup>f</sup>	Komuni hafna	81	50
	Vista mċajpra	Komuni hafna	52	13
	Għajnejn xotti	Komuni hafna	36	5
	Sensazzjoni ta' xi ħaġa barranija fl-ghajnejn	Komuni hafna	32	2
	Fotofobija	Komuni hafna	30	1
	Irritazzjoni tal-ghajnejn	Komuni hafna	28	3
	Uġiġh fl-ghajn	Komuni hafna	21	<1
	Kataretta	Komuni hafna	13	4
	Indeboliment fil-vista	Komuni	8	5
	Żieda fid-dmugħ	Komuni	5	<1
	Diplopja	Komuni	3	<1
	Ħakk fl-ghajn	Komuni	2	<1
	Skonfort okulari	Komuni	1	<1
	Ulċera fil-kornea <sup>h</sup>	Komuni	1	<1
	Ipoesteżija tal-kornea	Mhux magħruf	-	-
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>	Sogħla	Komuni hafna	11	<1

	Dispnea	Komuni	9	1
	Pnewmonite	Mhux magħruf	<1	<1
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	Dijarea	Komuni hafna	23	2
	Nawsja	Komuni hafna	17	<1
	Stitikezza	Komuni hafna	15	<1
	Rimettar	Komuni	7	<1
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	Żieda fl-aspartate aminotransferase	Komuni hafna	15	2
	Żieda fl-alanine aminotransferase	Komuni hafna	13	3
	Żieda fil-gamma glutamyltransferase	Komuni hafna	11	5
	Disturb vaskulari porto-sinusojdali <sup>i</sup>	Mhux komuni	<1	<1
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	Raxx	Komuni	4	<1
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	Artralġja	Komuni hafna	11	<1
	Uġiġh fid-dahar	Komuni hafna	11	1
	Żieda fil-creatine phosphokinase	Komuni	3	1
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>	Albuminurja <sup>j</sup>	Komuni	3	<1
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>	Għeja	Komuni hafna	19	3
	Deni	Komuni hafna	18	<1
	Astenja	Komuni	6	1
<b>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</b>	Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni <sup>k</sup>	Komuni hafna	11	<1

<sup>a</sup> Tinkludi tromboċitopenija u tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits.

<sup>b</sup> Tinkludi newtopenija u tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili.

<sup>c</sup> Tinkludi limfopenija u tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti.

<sup>d</sup> Tinkludi lewkopenija u tnaqqis fl-għadd taċ-ċelloli bojod tad-demem.

<sup>e</sup> Tinkludi newropatija sensorjali periferali, newropatija periferali, newralġja, polinewropatija, newropatija motorja periferali, telf sensorjali, newropatija sensorimotorja periferali.

<sup>f</sup> Ibbażata fuq dak li nstab fl-eżaminazzjoni oftalmika.

<sup>g</sup> Tinkludi keratopatija superficjali ppunteggjata, tibdil fl-epitilju simili għal mikroċisti, disinn ikkullurit b'vortici bit-tikek, ċpar taht l-epitilju, difetti fl-epitilju tal-kornea, u opacità fl-istroma bi jew mingħajr akutezza viżiva.

<sup>h</sup> Tinkludi keratite infettiva u keratite ulċerattiva.

<sup>i</sup> Is-sinjali jew is-sintomi jistgħu jinkludu testijiet mhux normali tal-fwied, ipertensjoni fil-vina portali tal-fwied, variċi u axxite

<sup>j</sup> Tinkludi albuminurja, il-presenza ta' albumina fl-awrina, żieda fil-proporzjoni ta' albumina/kreatinina fl-awrina u mikroalbuminurja.

<sup>k</sup> Tinkludi reazzjonijiet avversi aġġudikati li huma relatati mal-infużjoni. Reazzjonijiet għall-infużjoni jistgħu jinkludu iżda mhumiex limitati għal, deni, tkexkix ta' bard, dijarea, nawsjja, astenja, ipertensjoni, letarġja u takikardija.

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

### Reazzjonijiet avversi okulari

Minn gabra ta' datasets minn 3 provi ta' belantamab mafodotin flimkien ma' terapiji oħra (n = 516), DREAMM-6 (studju ta' esplorazzjoni tad-doġa, open label ta' Fażi 1/2), DREAMM-7 u DREAMM-8 ġew irrapportati avvenimenti okulari u inkludew dak li nstab fl-eżaminazzjoni oftalmika u reazzjonijiet avversi okulari. L-aktar komuni (>25%) kienu tnaqqis fl-akutezza viżiva (90%), sejbiet fl-eżami tal-kornea abbażi ta' sejbiet fl-eżami oftalmiku (89%), vista mċajpra (62%), għajn xotta (44%), sensazzjoni ta' xi haġa barranija fl-għajnejn (40%), fotofobja (37%), irritazzjoni fl-għajn (35%), u wġigh fl-għajn (27%).

Is-sejbiet fl-eżaminazzjoni tal-kornea (keratopatiġi bħal keratopatiġa superficjali ppunteġġjata u depożiti simili għal mikroċisti) ġew irrapportati abbażi tas-sejbiet fl-eżaminazzjoni oftalmiku bħala Grad 1 f'5% tal-pazjenti, Grad 2 f'14%, Grad 3 f'59% u Grad 4 f'12%. Każijiet ta' ulċera fil-kornea (keratite ulċerattiva u infettiva) ġew irrapportati f' < 1% tal-pazjenti (n = 5). Ġie rrapportat li nstab mill-inqas xi haġa 1 mill-eżaminazzjoni tal-kornea jew xi avveniment relatat mal-BCVA (Grad ≥ 2) f'86% tal-pazjenti.

Tabella 5 tinkludi gabra ta' tnaqqis fil-vista f'pazjenti b'linja bażi normali (l-ekwivalenza ta' snellen ta' akutezza viżiva ta' 20/25 jew aħjar f'mill-inqas għajn waħda) u sejbiet mill-eżami tal-kornea minn gabra ta' data ta' belantamab mafodotin flimkien ma' terapiji oħra.

**Tabella 5: It-tul medjan taż-żmien u l-fejġan tal-ewwel avvenimenti okulari f'provi kliniċi (DREAMM-6, DREAMM-7, DREAMM-8; n = 516)**

	Tnaqqis bilaterali fil-BCVA		Sejbiet minn eżaminazzjoni tal-kornea (Grad 2+ avvenimenti)
	20/50 jew aghar	20/200 jew aghar	
Pazjenti b'avveniment, n (%)	161 (31)	8 (2)	423 (82)
Żmien medjan sakemm seħħ l-ewwel avveniment (jiem)	85	99	43
Titjib tal-ewwel avveniment <sup>a</sup> , n (%)	155 (96)	8 (100)	NA
Fejġan tal-ewwel avveniment <sup>b</sup> , n (%)	145 (90) <sup>c</sup>	6 (75) <sup>c</sup>	355 (84) <sup>d</sup>
Żmien medjan sal-fejġan tal-ewwel avveniment, jiem (firxa)	57 (8, 908)	86.5 (22, 194)	106 (8, 802)
L-ewwel avveniment għadu għaddej <sup>b</sup> , n (%)	16 (10)	2 (25)	68 (16)
Fuq trattament u s-segwitu għadu għaddej, n (%)	3 (2)	-	4 (<1)
It-trattament twaqqaf u s-segwitu għadu għaddej, n (%)	2 (1)	-	8 (2)
It-trattament twaqqaf u s-segwitu ntemm, n (%)	11 (7)	2 (25)	56 (13)

NA (*Not applicable*) = Ma japplikax

<sup>a</sup> It-titjib kien definit bħala mhux iżjed 20/50, jew 20/200, jew aghar f'mill-inqas għajn waħda.

<sup>b</sup> Fiż-żmien ta' meta twaqqfet tingabar id-data (DREAMM-6: 28 FEB 2023; DREAMM-7: 02 OCT 2023; DREAMM-8: 29 JAN 2024).

<sup>c</sup> Il-fejġan minn BCVA kien definit bħala 20/25 jew aħjar f'mill-inqas għajn waħda.

<sup>d</sup> Il-fejġan mis-sejbiet tal-eżaminazzjoni tal-kornea kien definit bħala Grad 1 jew aħjar abbażi tas-sejbiet fl-eżaminazzjoni oftalmika.

#### Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

F'DREAMM-6, DREAMM-7, u DREAMM-8 (n = 516), l-inċidenza ta' IRRs kienet ta' 6%. L-IRRIs kienu kważi kollha rrapportati bħala Grad 1 (2%) u Grad 2 (4%), waqt li < 1% kellhom IRRs ta' Grad 3. Pazjent wiehed waqqaf it-trattament minhabba IRRs. L-inċidenza ta' IRRs kienet ta' 4% waqt l-ewwel infużjoni, < 1% waqt it-tieni infużjoni, u 2% waqt l-infużjonijiet sussegwenti. L-IRRIs kienu

mmaniġġjati f'3% tal-pazjenti b'avveniment permezz ta' tnaqqis fid-doża u 41% permezz ta' dewmien bejn doża u oħra, waqt li 50% kellhom bżonn ta' premedikazzjoni addizzjonali.

### Tromboċitopenija

F'DREAMM-6, DREAMM-7, u DREAMM-8 (n = 516), seħhew avvenimenti tromboċitopeniċi (tromboċitopenija u tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits) f'74% tal-pazjenti. Avvenimenti tromboċitopeniċi ta' Grad 2 seħhew f'10% tal-pazjenti, ta' Grad 3 f'26%, u ta' Grad 4 f'33%. Fsada klinikament sinifikanti ( $\geq$  Grad 2) seħhet f'5% tal-pazjenti li kellhom livelli baxxi ta' plejtlits fl-istess ħin (Grad 3 sa 4). Dawn l-avvenimenti ta' fsada klinikament sinifikanti inkludew: tromboċitopenija, tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, epistassi, emorraġija fil-passaġġ urinarju, emorraġija emorrojđali, emorraġija gastrointestinali, emorraġija mill-halq, emorraġija ċerebrali, u ematurja u kienu ta' Grad 2 f' $<$  1%, ta' Grad 3 f'2%, ta' Grad 4 f'3%, u ta' Grad 5  $<$  1% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sa meta beda l-ewwel każ ta' tromboċitopenija kien ta' 8 ijiem (firxa: 1, 659). It-tul medjan tal-ewwel każ ta' tromboċitopenija kien ta' 15-il jum (firxa: 1, 361). It-tromboċitopenija kienet mmaniġġjata f'35% tal-pazjenti b'avveniment permezz ta' tnaqqis fid-doża u 44% permezz ta' dewmien bejn doża u oħra, waqt li 2% kellhom bżonn ta' twaqqif permanenti tat-ttrattament.

### Infezzjonijiet

F'DREAMM-6, DREAMM-7, u DREAMM-8 (n = 516), COVID-19 giet irrapportata f'23% tal-pazjenti b'4% f'Grad 3 u  $<$  1% f'Grad 4. Eżitu fatali seħh f' $<$  1% tal-pazjenti, 16% kellhom avveniment li wassal biex ikun hemm dewmien bejn doża u oħra, waqt li  $<$  1% kellhom bżonn ta' twaqqif permanenti tat-ttrattament.

F'DREAMM-6, DREAMM-7, u DREAMM-8 (n = 516), pulmonite giet irrapportata f'18% tal-pazjenti b'9% f'Grad 3 u  $<$  1% f'Grad 4. Mill-avvenimenti ta' pulmonite li seħhew, 2% kellhom eżitu fatali,  $<$  1% wasslu għal tnaqqis fid-doża, 11% wasslu għal dewmien bejn doża u oħra, waqt li 2% kellhom bżonn ta' twaqqif permanenti tat-ttrattament.

F'DREAMM-6, DREAMM-7, u DREAMM-8 (n = 516), pulmonite minn COVID-19 giet irrapportata f'5% tal-pazjenti b'3% f'Grad 3 u  $<$  1% f'Grad 4. Eżitu fatali seħh f'1% tal-pazjenti, 4% kellhom avveniment li wassal għal dewmien bejn doża u oħra, waqt li  $<$  1% kellhom bżonn ta' twaqqif permanenti tat-ttrattament.

### Anzjani

F'DREAMM-6, DREAMM-7, u DREAMM-8 (N = 516), 226 pazjent kellhom inqas minn 65 sena, 211 -il pazjent kellhom 65 sa inqas minn 75 sena, u 79 pazjent kellhom 75 sena jew iżjed. Avvenimenti avversi serji seħhew f'45% tal-pazjenti inqas minn 65 sena, meta mqabbel ma' 60% f'dawk b'etajiet ta' 65 sa inqas minn 75 sena u 56% f'dawk ta' 75 sena jew iżjed. L-aktar reazzjoni avversa serja komuni kienet pulmonite f'9% tal-pazjenti inqas minn 65 sena, 17% fil-grupp ta' età ta' 65 sa inqas minn 75 sena u 9% fil-grupp ta' 75 sena jew iżjed.

Avvenimenti okulari (Grad 3 jew 4) seħhew f'76% tal-pazjenti inqas minn 65 sena, meta mqabbel ma' 79% f'dawk ta' 65 sa inqas minn 75 sena, u 71% f'dawk ta' 75 sena jew iżjed.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali immiżzla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku magħruf għal doża eċċessiva ta' belantamab mafodotin. F'każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali jew sintomi ta' effetti avversi u għandu jinbeda trattament ta' appoġġ xieraq.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali u konjugati ta' mediċina tal-antikorpi, Kodiċi ATC: L01FX15

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Belantamab mafodotin huwa antikorp monoklonali kappa ta' IgG1 umanizzat ikkonjugat ma' sustanza ċitotossika, mcMMAF. Belantamab mafodotin jeħel mas-superfiċje taċ-ċellula BCMA u jiġi internalizzat malajr. Ladarba tkun ġewwa ċ-ċellula tat-tumur, is-sustanza ċitotossika (cys-mcMMAF) tiġi rilaxxata u tfixxel is-sistema mikrotubulari, u dan iwassal għall-waqfien taċ-ċiklu taċ-ċellula u għal apoptozi. L-antikorp itejjeb ukoll ir-reklutaġġ u l-attivazzjoni ta' ċelluli *effector* tas-sistema immunitarja, u joqtol iċ-ċelluli tat-tumur permezz ta' ċitotossicità ċellulari dipendenti mill-antikorpi u fagoċitozi. Apoptozi kkawżata minn belantamab mafodotin hija akkumpanjata minn markaturi ta' mewt immunogeniku taċ-ċellula, li jistgħu jikkontribwixxu għal rispons immunitarju adattiv għaċ-ċelluli tat-tumur.

#### Effetti farmakodinamiċi

##### *Elettrofizjologija kardijaka*

Belantamab mafodotin jew cys-mcMMAF ma kellu l-ebda titwil sinifikanti tal-QTc (>10 ms) b'doži sa 3.4 mg/kg darba kull 3 ġimgħat.

##### *Immunogeniċità*

Antikorpi kontra l-mediċina (ADA- *Anti-drug antibodies*) kienu rarament identifikati. Ma ġiet osservata ebda evidenza ta' impatt ta' ADA fuq il-farmakokinetika, l-effikaċja jew is-sigurtà.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### *DREAMM-7: belantamab mafodotin flimkien ma' bortezomib u dexamethasone*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' belantamab mafodotin flimkien ma' bortezomib u dexamethasone (BVd) kienu investigati f' studju ta' Fażi 3 multicentriku, open-label, u magħmul b'mod arbitrarju (1:1), u li sar f'pazjenti b'majeloma multipla (MM) li kienu rkadew wara trattament b'mill-inqas linja waħda preċedenti ta' terapija.

Fil-fergħa ta' BVd (N = 243), il-pazjenti rċevew belantamab mafodotin 2.5 mg/kg permezz ta' infużjoni minn ġol-vini kull 3 ġimgħat fl-1 jum ta' kull ċiklu; bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> (minn taħt il-ġilda) fil-jiem 1, 4, 8, u 11 taċ-ċikli 1 sa 8 (ċikli ta 21-jum); u dexamethasone 20 mg (infużjoni minn ġol-vini jew b'mod orali) fil-ġurnata ta' u fil-ġurnata ta' wara t-trattament bi bortezomib. Fil-fergħa ta' daratumumab, bortezomib, u dexamethasone (DVd) (N = 251), il-pazjenti rċevew daratumumab 16 mg/kg (IV) kull ġimgħa għaċ-ċikli 1 sa 3, kull 3 ġimgħat għaċ-ċikli 4 sa 8 u kull 4 ġimgħat għaċ-ċiklu ≥ 9. L-iskedi ta' dexamethasone u bortezomib kienu l-istess fiż-żewġ fergħat. It-trattament kompli fiż-żewġ fergħat sakemm kien hemm progressjoni tal-marda, mewt, tossiċità li ma kinitx aċċettabbli, it-tneħħija tal-kunsens, jew it-tmiem tal-istudju. Il-pazjenti ġew imqassma skont ir-*Revised International Staging System* (R-ISS), espożizzjoni preċedenti għal bortezomib, u n-numru ta' linji preċedenti ta' terapija.

Il-kriterji prinċipali ta' eliġibilità għall-istudju kienu li kien hemm dijanjosi kkonfermata ta' MM kif iddefinita mill-kriterji tal-*International Myeloma Working Group* (IMWG), li kien hemm trattament

preċedenti b' mill-inqas linja waħda ta' terapija kontra MM, u li kien hemm progressjoni dokumentata tal-marda matul jew wara l-aktar terapija reċenti tagħhom. Il-pazjenti kienu esklużi jekk kienu intolleranti għal bortezomib, refrattorji għal bortezomib darbtejn fil-gimgha, ittrattati preċedentement b' terapija mmirata kontra BCMA, kienu għaddejnin minn newropatija periferali ta'  $\geq$  Grad 2 jew uġiħ newropatiku, jew dak il-ħin kellhom mard epitiljali tal-kornea ħlief għal keratopatija ppuntegġjata hafifa.

Il-miżura prinċipali ta' riżultat ta' effikaċja kienet is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS-*progression-free survival*) kif iddeterminat minn Kumitat Indipendenti ta' Evalwazzjoni (IRC-*Independent Review Committee*) li kien qed jaħdem fl-ghama abbażi tal-kriterji IMWG għal MM.

Total ta' 494 pazjent ġew evalwati għall-effikaċja f' DREAMM-7. Il-karatteristiċi u d-demografija fil-linja bażi kienu simili fiż-żewġ fergħat inkluż: età medjana: 65 sena (36% ta' età bejn 65-74 sena u 14% ta' età minn 75 sena u 'l fuq); 55% irġiel, 45% nisa; 83% Bojod, 12% Asjatiċi, 4% Suwed, < 1% razza mhallta; stadju R-ISS fl-eżaminazzjoni I (41%), II (53%), III (5%); 28% riskju għoli ċitogenetiku, numru medjan ta' linja 1 preċedenti ta' terapija; 8% b' mard barra l-mudullun tal-għadma (EMD-*extramedullary disease*); u minn dawk li rċevew trattament (N = 488), Stat ta' Funzjonament skont l-*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS- *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) 0 (48%), 1 (48%), jew 2 (4%). Fil-fergħa ta' BVd, 90% tal-pazjenti rċevew terapija preċedenti b' inibitur ta' proteasome (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), 81% tal-pazjenti rċevew terapija preċedenti immunomodulatorja (lenalidomide, thalidomide, pomalidomide), u 67% tal-pazjenti rċevew preċedentement trapjant awtologu ta' ċelluli staminali (ASCT - *autologous stem cell transplantation*). Kien hemm 9% tal-pazjenti li kienu refrattorji għal terapija b' inibitur ta' proteasome u 39% tal-pazjenti kienu refrattorji għal terapija immunomodulatorja. Fil-fergħa ta' DVd, 86% tal-pazjenti rċevew terapija preċedenti b' inibitur ta' proteasome (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), 86% tal-pazjenti rċevew terapija preċedenti immunomodulatorja (lenalidomide, thalidomide, pomalidomide), u 69% tal-pazjenti rċevew preċedentement trapjant awtologu ta' ċelluli staminali (ASCT). Kien hemm għaxra fil-mija tal-pazjenti li kienu refrattorji għal terapija b' inibitur ta' proteasome u 41% tal-pazjenti kienu refrattorji għal terapija immunomodulatorja.

Pazjenti ttrattati bi belantamab mafodotin flimkien ma' bortezomib u dexamethasone kellhom titjib statistikament sinifikanti fil-PFS, sopravivenza inġenerali (OS – *overall survival*), u rati ta' negattività ta' mard residwu minimum (MRD *minimal residual disease*) meta mqabbel ma' daratumumab, bortezomib, u dexamethasone. Ir-riżultati ta' effikaċja fiż-żmien tal-ewwel analiżi interim (*data cut-off* 2 Ottubru 2023), ħlief għal OS fejn id-data hija ppreżentata mit-tieni analiżi interim (*data cut-off* 7 Ottubru 2024) huma ppreżentati f' Tabella 6 u Figuri 1 u 2.

**Tabella 6: Riżultati ta' effikaċja f' DREAMM-7**

	<b>Belantamab mafodotin flimkien ma' bortezomib u dexamethasone (BVd)<sup>a</sup> N = 243</b>	<b>Daratumumab flimkien ma' bortezomib u dexamethasone (DVd)<sup>a</sup> N = 251</b>
<b>Punt finali primarju</b>		
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS)<sup>b</sup></b>		
Numru (%) ta' pazjenti b' avveniment	91 (37)	158 (63)
Medjan f' xhur (95% CI) <sup>c</sup>	36.6 (28.4, NR)	13.4 (11.1, 17.5)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) <sup>d</sup>	0.41 (0.31, 0.53)	
Valur-p <sup>e</sup>	<0.00001	
<b>Punti finali sekondarji</b>		
<b>Sopravivenza inġenerali (OS)</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b' avveniment	68 (28)	103 (41)
Medjan f' xhur (95% CI) <sup>c</sup>	NR (NR, NR)	NR (41, NR)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) <sup>d</sup>	0.58 (0.43, 0.79)	
Valur-p	0.00023	

	<b>Belantamab mafodotin flimkien ma' bortezumib u dexamethasone (BVd)<sup>a</sup> N = 243</b>	<b>Daratumumab flimkien ma' bortezumib u dexamethasone (DVd)<sup>a</sup> N = 251</b>
<b>Rata ta' negattivita ta' mard residwu minimu (MRD)<sup>b,f,g</sup></b>		
Percentwal ta' pazjenti, (95% CI)	24.7 (19.4, 30.6)	9.6 (6.2, 13.9)
Valur-p <sup>h</sup>	<0.00001	

CI (*Confidence interval*) = Intervall ta' kunfidenza; NR (*Not reached*) = Ma ntlahaqx.

<sup>a</sup> Id-data dwar l-effikaċja hija bbażata fuq il-popolazzjoni b'intenzjoni għat-trattament (ITT- *intent-to-treat*).

<sup>b</sup> Ir-rispons kien ibbażat fuq l-IRC skont il-kriterji IMWG.

<sup>c</sup> Permezz tal-metodu Brookmeyer u Crowley.

<sup>d</sup> Skont il-mudell ta' regressjoni Cox isstratifikat.

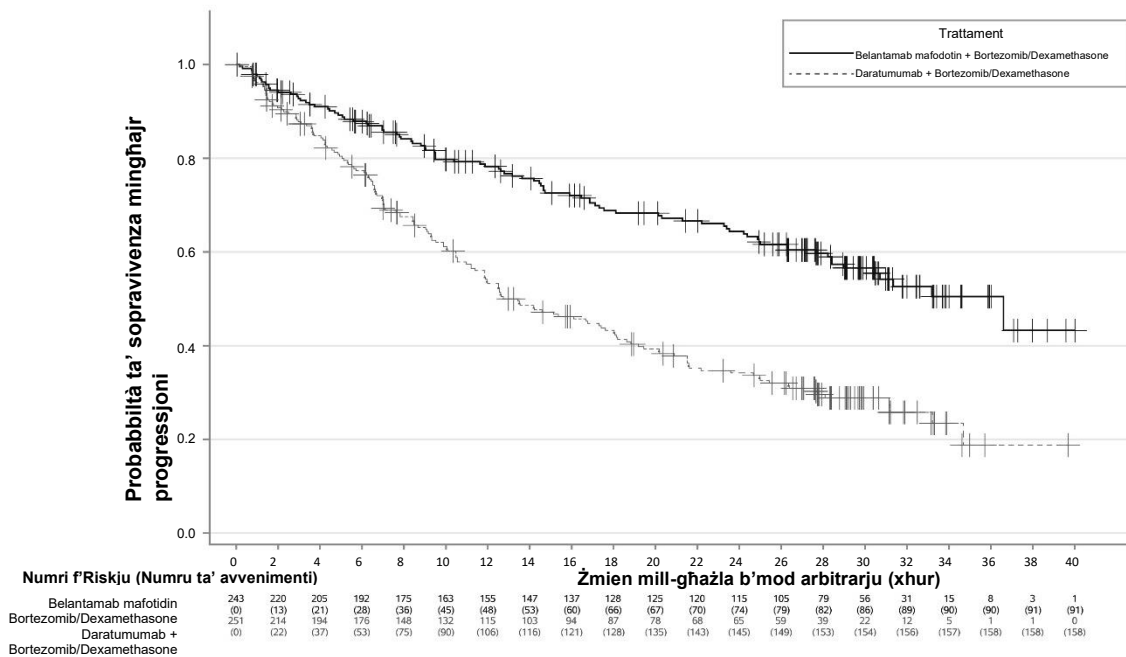
<sup>e</sup> *One-sided p-value based on stratified log-rank test.*

<sup>f</sup> Għal pazjent b'rispons komplet jew aħjar.

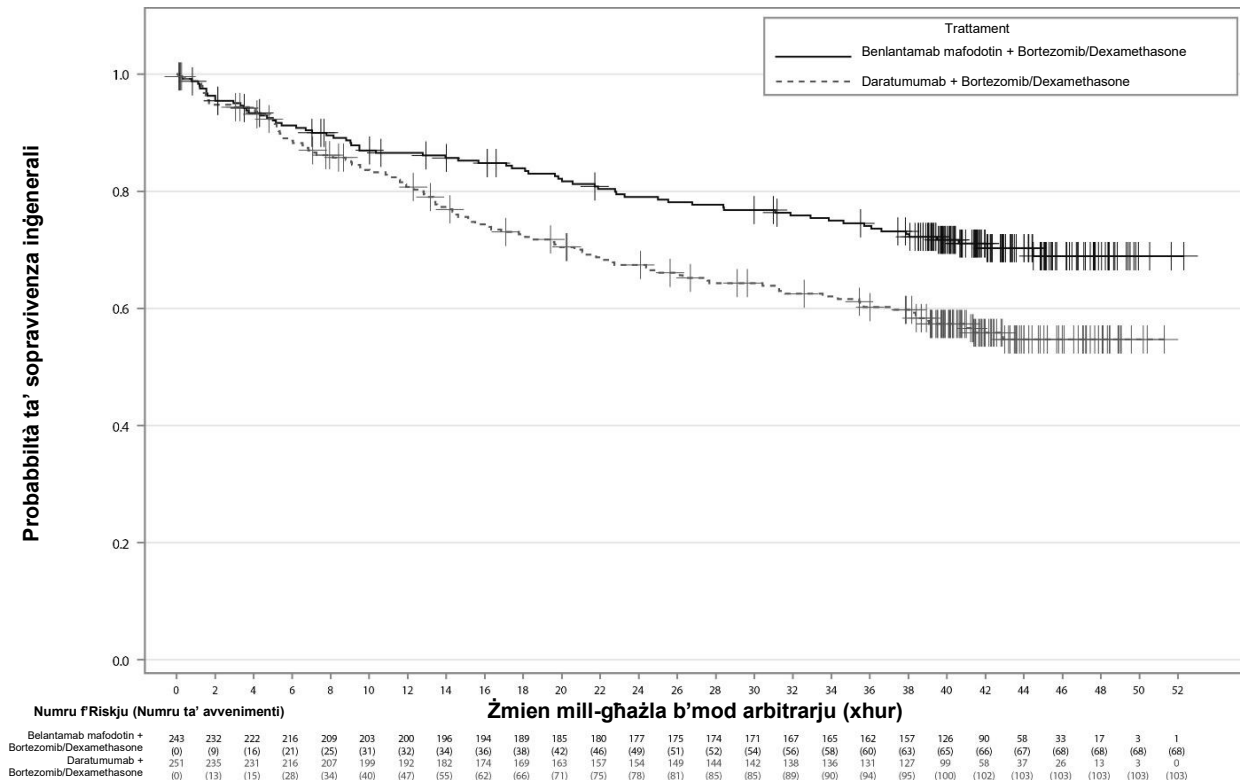
<sup>g</sup> Evalwat skont in-*Next Generation Sequencing* (NGS) b'limitu ta'  $10^{-5}$ .

<sup>h</sup> *Two-sided p-value based on stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.*

**Figura 1: Dijagramma Kaplan-Meier ta' sopravivenza mingħajr progressjoni skont l-IRC f'DREAMM-7**



**Figura 2: Dijagramma Kaplan-Meier ta' sopravivenza ingenerali f'DREAMM-7**



**DREAMM-8: belantamab mafodotin flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone**

L-effikazja u s-sigurtà ta' belantamab mafodotin flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone (BPd) kienu investigati f' studju ta' Fażi 3, multiċentriku, *open-label*, u magħmul b' mod arbitrarju (1:1), u li sar f' pazjenti b' majeloma multipla (MM) li kienu rkadew wara trattament b' mill-inqas linja waħda preċedenti ta' terapija, inkluż lenalidomide.

Fil-fergħa ta' BPd (N = 155), il-pazjenti rċevew belantamab mafodotin 2.5 mg/kg permezz ta' infużjoni minn ġol-vini darba fl-1 jum f' ċiklu 1 (ċiklu ta' 28 jum) segwit minn belantamab mafodotin 1.9 mg/kg permezz ta' infużjoni minn ġol-vini kull 4 ġimgħat fl-1 jum ta' ċiklu 2 'il quddiem (ċikli ta' 28 jum); pomalidomide 4 mg (mill-ħalq [PO]) mogħti fil-jiem 1 sa 21; u dexamethasone 40 mg PO fil-jiem 1, 8, 15, u 22 fiċ-ċikli kollha (ċikli ta' 28 jum). Fil-fergħa ta' pomalidomide, bortezomib, u dexamethasone (PVd) (N = 147), pomalidomide 4 mg PO ngħata kull 3 ġimgħat fil-jiem 1 sa 14 fiċ-ċikli kollha (ċikli ta' 21 jum); bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> ngħata minn taħt il-ġilda fil-jiem 1, 4, 8, u 11 fiċ-ċikli 1 sa 8, u fil-jiem 1 u 8 fiċ-ċiklu ≥ 9 (ċikli ta' 21 jum). Dexamethasone 20 mg PO ngħata fil-ġurnata ta' u fil-ġurnata ta' wara bortezomib. Il-livell tad-doża ta' dexamethasone f' kull fergħa kienet imnaqqsa b' nofs f' pazjenti ta' 75 sena u iżjed. It-trattament kompli fiż-żewġ fergħat sakemm kien hemm progressjoni tal-marda, tossiċità li ma kinitx aċċettabbli, it-tneħħija tal-kunsens, il-bidu ta' terapija oħra kontra l-kanċer, jew it-tmim tal-istudju/mewt. Il-pazjenti ġew imqassma skont in-numru ta' linji preċedenti ta' terapija, espożizzjoni preċedenti għal bortezomib, trattament preċedenti anti-CD38, u l-istat tal-International Staging System (ISS).

Il-kriterji prinċipali ta' eliġibiltà kienu jinkludu dijanjosi kkonfermata ta' MM kif iddefinita mill-kriterji tal-*International Myeloma Working Group* (IMWG), li kien hemm trattament preċedenti b' mill-inqas linja waħda ta' terapija kontra MM, inkluż lenalidomide u li kien hemm progressjoni dokumentata tal-marda matul jew wara l-aktar terapija reċenti tagħhom. Il-pazjenti kienu esklużi jekk irċevew trattament preċedenti bi jew kienu intolleranti għal bortezomib, ittrattati preċedentement b' terapija mmirata kontra BCMA, kienu għaddejnin minn newropatija periferali ta' ≥ Grad 2 jew uġiġh newropatiku, jew dak il-hin kellhom mard tal-kornea ħlief għal keratopatija ppuntegġjata ħafifa.

Il-miżura prinċipali ta' riżultat ta' effikaċja kienet is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS-*progression-free survival*) kif iddeterminat minn Kumitat Indipendenti ta' Evalwazzjoni (IRC-*Independent Review Committee*) li kien qed jaħdem fl-ghama abbażi tal-kriterji IMWG għal MM.

Total ta' 302 pazjenti ġew evalwati għall-effikaċja f'DREAMM-8. Il-karatteristiċi u d-demografija fil-linja bażi kienu simili fiż-żewġ fergħat inkluż: età medjana: 67 sena (43% ta' età bejn 65-74 sena u 18% ta' età minn 75 sena u 'l fuq); 60% irġiel, 40% nisa; 86% Bojod, 12% Asjatiċi, < 1% Nattivi tal-Hawaj jew ta' Ġzejjer Paċifiċi ohra; < 1% razza mħallta; stadju ISS fl-eżaminazzjoni I (59%), II (26%), III (15%); 33% riskju għoli ċitogenetiku, numru medjan ta' linja 1 preċedenti ta' terapija; 10% b'mard barra l-mudullun tal-ghadma (EMD-*extramedullary disease*); u minn dawk li rċevew trattament (N = 295), Stat ta' Funzjonament skont l-*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS-*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) 0 (55%), 1 (42%), jew 2 (3%). Fil-fergħa ta' BPd, 100% tal-pazjenti rċevew terapija preċedenti immunomodulatorja (lenalidomide, thalidomide), 90% tal-pazjenti rċevew terapija preċedenti b'inibitur ta' proteasome (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), 25% tal-pazjenti rċevew terapija preċedenti anti-CD38 (daratumumab, isatuximab), u 64% tal-pazjenti rċevew preċedentement trapjant awtologu ta' ċelluli staminali (ASCT - *autologous stem cell transplantation*). Kien hemm 82% tal-pazjenti refrattorji għal terapija immunomodulatorja, 26% tal-pazjenti li kienu refrattorji għal terapija b'inibitur ta' proteasome u 23 % tal-pazjenti kienu refrattorji għal terapija anti-CD38. Fil-fergħa ta' PVd, 100% tal-pazjenti rċevew terapija preċedenti immunomodulatorja (lenalidomide, thalidomide), 93% tal-pazjenti rċevew terapija preċedenti b'inibitur ta' proteasome (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), 29% tal-pazjenti rċevew terapija preċedenti anti-CD38 (daratumumab, isatuximab, anti-CD38), u 56% tal-pazjenti rċevew preċedentement ASCT. Kien hemm 76% tal-pazjenti refrattorji għal terapija immunomodulatorja, 24% tal-pazjenti li kienu refrattorji għal terapija b'inibitur ta' proteasome u 24 % tal-pazjenti kienu refrattorji għal terapija anti-CD38.

Pazjenti ttrattati bi belantamab mafodotin flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone kellhom titjib statistikament sinifikanti fil-PFS, fil-popolazzjoni inġenerali meta mqabbel ma' pomalidomide, bortezomib u dexamethasone. Ir-riżultati ta' effikaċja fiż-żmien tal-ewwel analiżi interim (*data cut-off* 29 ta' Jannar 2024) huma pprezentati f'Tabella 7 u Figuri 3 u 4.

**Tabella 7: Riżultati ta' effikaċja f'DREAMM-8**

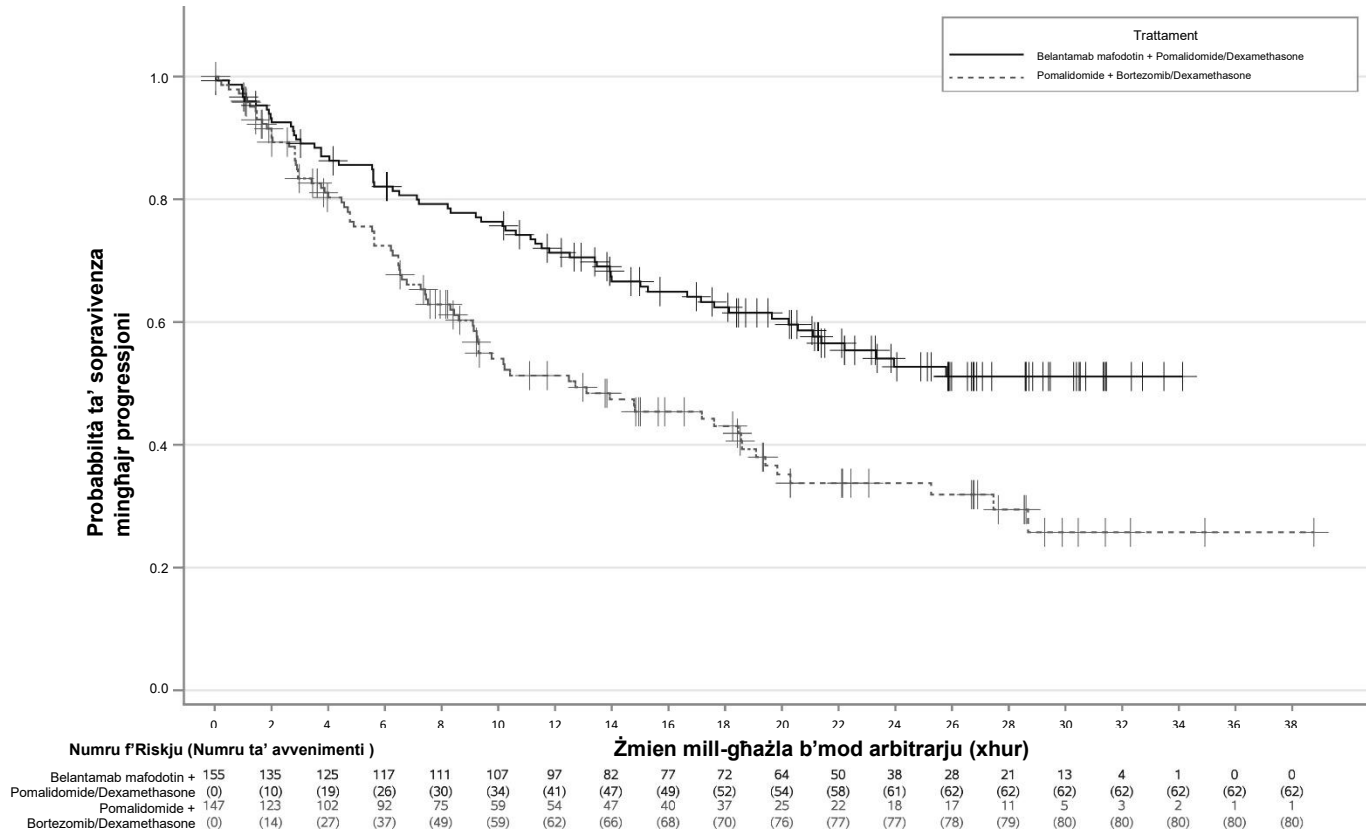
	<b>Belantamab mafodotin flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone (BPd)<sup>a</sup></b> N = 155	<b>Pomalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone (PVd)<sup>a</sup></b> N = 147
<b>Punt finali primarju</b>		
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS)<sup>b</sup></b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	62 (40)	80 (54)
Medjan f'xhur (95% CI) <sup>c,d,e</sup>	NR (20.6, NR)	12.7 (9.1, 18.5)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) <sup>f</sup>	0.52 (0.37, 0.73)	
Valur-p <sup>g</sup>	<0.001	
<b>Punti finali sekondarji<sup>h</sup></b>		
<b>Sopravivenza inġenerali (OS)</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	49 (32)	56 (38)
Medjan f'xhur (95% CI) <sup>c</sup>	NR (33, NR)	NR (25.2, NR)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) <sup>f</sup>	0.77 (0.53, 1.14)	
<b>Rata ta' negattività ta' mard residwu minimu (MRD)<sup>b,i,j</sup></b>		
Perċentwal ta' pazjenti, (95% CI)	23.9 (17.4, 31.4)	4.8 (1.9, 9.6)

CI (*Confidence interval*) = Intervall ta' kunfidenza; NR (*Not reached*) = Ma ntlahaqx.

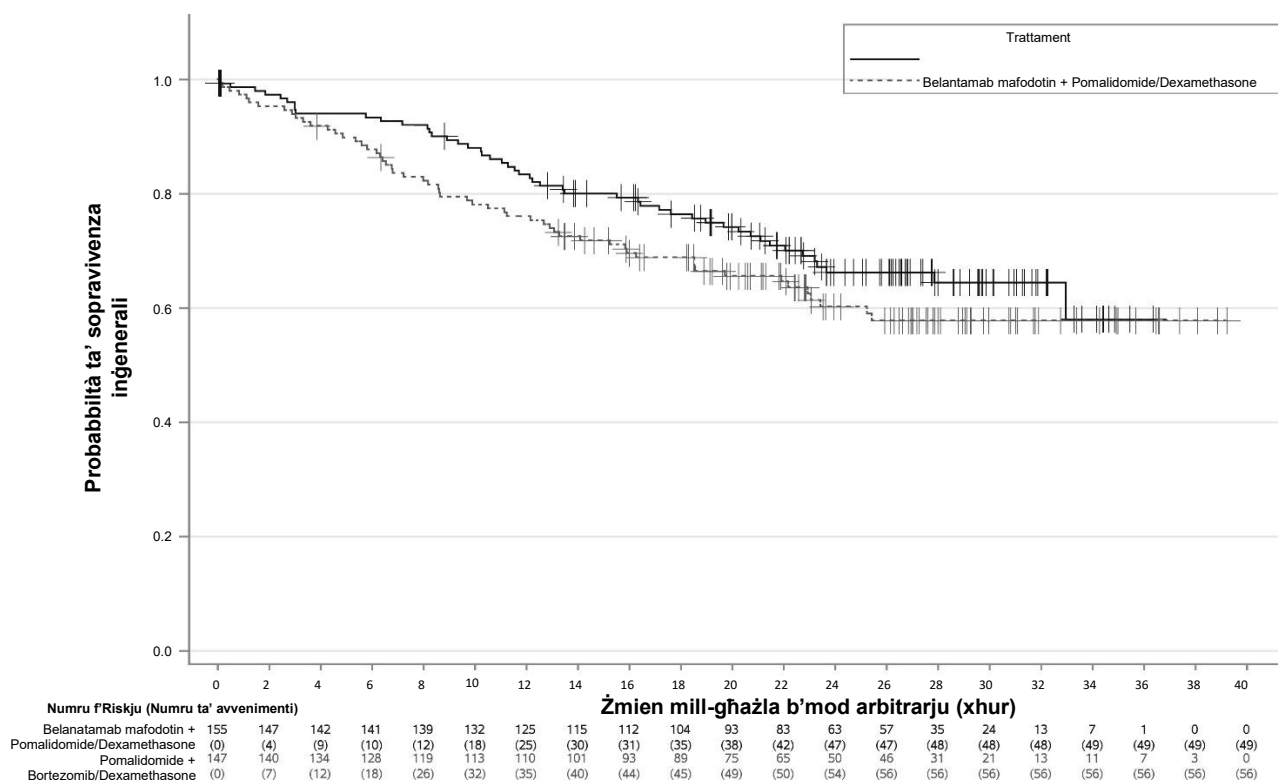
<sup>a</sup> Id-data dwar l-effikaċja hija bbażata fuq il-popolazzjoni b'intenzjoni għat-trattament (ITT- *intent-to-treat*).

- <sup>b</sup> Ir-rispons kien ibbażat fuq l-IRC skont il-kriterji IMWG.
- <sup>c</sup> Permezz tal-metodu Brookmeyer u Crowley.
- <sup>d</sup> Segwitu medjan ta' 21.8 xhur.
- <sup>e</sup> Fiż-żmien tad-*data cut-off* (29 JAN 2024).
- <sup>f</sup> Skont il-mudell ta' regressjoni Cox isstratifikat.
- <sup>g</sup> *One-sided p-value based on stratified log-rank test.*
- <sup>h</sup> Ir-riżultati ma laħqux sinifikanza statistika.
- <sup>i</sup> Għall-pazjenti b'rispons komplet jew aħjar.
- <sup>j</sup> Evalwat skont l-NGS b'limitu ta'  $10^{-5}$ .

**Figura 3: Dijagramma Kaplan-Meier ta' sopravivenza mingħajr progressjoni skont l-IRC f'DREAMM-8**



**Figura 4: Dijagramma Kaplan-Meier ta' sopravivenza ingenerali f'DREAMM-8**



## Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'BLENREP f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-mijeloma multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Il-konċentrazzjoni massima għal belantamab mafodotin ADC seħhet fi jew fit wara t-tmiem tal-infuzjoni filwaqt li l-konċentrazzjonijiet ta' cys-mcMMAF laħqu l-ogħla livell ~24 siegħa wara d-dożagġ.

Tabella 8 tiddekrivi l-farmakokinetika ta' belantamab mafodotin għad-doži ta' 2.5 mg/kg f'ċiklu 1 Jum 1 fit-tmiem tal-ewwel interval ta' 3 ġimghat.

**Tabella 8: Farmakokinetika ta' belantamab mafodotin fit-tmiem l-ewwel interval ta' 3 ġimghat<sup>a</sup>**

	AUC <sup>b</sup>	C <sub>avg21</sub>	C <sub>max</sub>	C <sub>tau</sub>
ADC (%)	3 950 mcg•h/mL (30.6)	7.83 mcg/mL (30.6)	43.7 mcg/mL (22.1)	2.03 mcg/mL (62.5)
cys-mcMMAF (%)	94.2 ng•h/mL (42.3)	0.243 ng/mL (42.4)	0.976 ng/mL (45.3)	–

ADC = antibody drug conjugate; AUC = Area under the curve; C<sub>avg21</sub> = konċentrazzjoni medja fuq 21 jum ta' belantamab mafodotin; C<sub>max</sub> = konċentrazzjoni massima fil-plażma; C<sub>tau</sub> = konċentrazzjoni fit-tmiem ta' intervall ta' dożagġ.

<sup>a</sup> Id-data pprezentata bhala medja ġeometrika (%CV), abbaži ta' mudelli ta' popolazzjoni PK.

<sup>b</sup> AUC għal ADC hija AUC<sub>(0-21jum)</sub> u AUC<sub>(0-7ijiem)</sub> għal cys-mcMMAF.

L-akkumulazzjoni ta' belantamab mafodotin (ADC) kienet minima għal moderata (il-proporzjon minn ċiklu 3 għal ċiklu 1 kienet ta' 1.13 għal  $C_{max}$  u 1.58 għal AUC) u l-akkumulazzjoni ta' cys-mcMMAF kienet negligibbli kif osservat fil-provi kliniċi b'skeda ta' dożaġġ ta' kull 3 ġimgħat.

### Distribuzzjoni

*In vitro*, cys-mcMMAF wera rbit baxx mal-proteini, (70% ma kienx marbut f'koncentrazzjoni ta' 5 ng/mL) fil-plażma tal-bniedem b'mod li kien dipendenti fuq il-koncentrazzjoni.

Abbażi ta' analiżi PK tal-popolazzjoni, il-medja ġeometrika (CV% ġeometriku) għall-volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss ta' belantamab mafodotin kienet ta' 10.8 L (22%).

### Bijotrasformazzjoni

Il-porzjon ta' antikorp monoklonali ta' belantamab mafodotin huwa mistenni li jgħaddi minn proteolizi għal peptidi żgħir u aċidi amminiċi individwali permezz ta' enzimi proteolitici preżenti kullimkien. Cys-mcMMAF kellu tneħħija metabolika limitata fi studji ta' inkubazzjoni bi frazzjoni S9 epatika umana.

### Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Studji *in vitro* wrew li cys-mcMMAF mhuwiex inibitur, stimulator jew substrat sensitiv tal-enzimi ċitokromi P450, iżda huwa substrat ta' polipeptid organiku li jittrasporta l-anjoni (OATP)1B1 u OATP1B3, proteina assoċjata ma' rezistenza għal ħafna mediċini (MRP)1, MRP2, MRP3, pompa tal-esportazzjoni tal-imluħa tal-bili (BSEP), u substrat possibbli ta' glikoproteina P (P-gp). Interazzjonijiet ta' mediċina ma' mediċina klinikament rilevanti ma' inibituri jew stimulatori ta' dawn l-enzimi u trasportaturi mhumiex mistennija.

### Eliminazzjoni

Abbażi ta' analiżi PK tal-popolazzjoni minn pazjenti ttrattati bi belantamab mafodotin bħala monoterapija jew flimkien ma' prodotti mediċinali oħra, il-medja ġeometrika (CV% ġeometriku) tal-ewwel tneħħija sistemika (CL-clearance) ta' belantamab mafodotin (ADC) kienet ta' 0.901 L/jum (40%), u l-half-life ta' eliminazzjoni kienet ta' 13 -il jum (26%). Wara t-trattament, CL fl-istat fiss kien ta' 0.605 L/day (43%) jew madwar 33% inqas mill-ewwel CL sistemiku b'half-life ta' eliminazzjoni ta' 17 -il jum (31%).

Il-porzjon ta' cys-mcMMAF intatt li ġie mneħħi fl-awrina ma kienx sinifikanti (madwar 18% tad-doża) wara d-doża ta' ċiklu 1, bl-ebda evidenza ta' metaboliti oħra relatati ma' MMAF.

### Linearità/nuqqas ta' linearità

Belantamab mafodotin juri farmakokinetika proporzjonali mad-doża fuq il-medda rakkomandata tad-doża bi tnaqqis fit-tneħħija maż-żmien.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Abbażi ta' popolazzjoni ta' pazjenti b'etajiet minn 32 sa 89 sena, l-età ma kinitx kovarjant sinifikanti fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni.

#### *Indeboliment renali*

F'pazjenti b'indeboliment renali, inkluż indeboliment sever (eGFR 15-29 mL/min, n = 8) jew mard renali fl-aħħar stadju (eGFR < 15 mL/min) bid-dijalisi (n = 8) jew mingħajr dijalisi (n = 5), is- $C_{max}$  u l-AUC<sub>(0-tau)</sub> ta' belantamab mafodotin kienu f'madwar 20 % tal-valuri osservati f'pazjenti b'funzjoni renali normali jew b'indeboliment renali ħafif (eGFR ≥ 60 mL/min, n = 8). Għal cys-mcMMAF, il-

bidliet fis-Cmax u l-AUC<sub>(0-168h)</sub> kienu aktar varjabbli (b' madwar id-doppju). B' mod ġenerali, l-indeboliment renali m' għandu ebda impatt klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' belantamab mafodotin jew cys-mcMMAF.

Il-funzjoni renali (eGFR 12–150 mL/min) ma kinitx kovarjant sinifikanti fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li inkludiet pazjenti b'funzjoni renali normali, indeboliment renali ħafif (eGFR 60–89 mL/min), moderat (eGFR 30–59 mL/min), jew sever (eGFR < 30 mL/min mingħajr il-bżonn tad-dijalisi).

Mhuwiewx mistenni li belantamab mafodotin jitneħħa permezz tad-dijalisi minħabba d-daqs molekulari tiegħu. Filwaqt li cys-mcMMAF ħieles jista' jitneħħa permezz tad-dijalisi, l-espożizzjoni sistemika għal cys-mcMMAF hija baxxa ħafna u ma ġiex muri li hija assoċjata mal-effikaċja jew is-sigurtà skont analiżi ta' espożizzjoni u rispons.

#### *Indeboliment tal-fwied*

Ma sar l-ebda studju formali f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied. Il-funzjoni tal-fwied skont il-klassifikazzjoni tan-*National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* ma kinitx kovarjant sinifikanti fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni li kienet tinkludi pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali jew b' indeboliment tal-fwied ħafif (bilirubin totali > ULN sa  $\leq 1.5 \times$  ULN u kwalunkwe AST jew bilirubin totali  $\leq$  ULN b' AST > ULN) jew indeboliment epatiku moderat (bilirubin totali > 1.5 x ULN sa  $\leq 3 \times$  ULN u kwalunkwe AST). Hija disponibbli data limitata għal pazjenti indeboliment epatiku moderat (n = 5) jew sever (n = 1, bilirubin totali > 3  $\times$  ULN u kwalunkwe AST) fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

#### *Piż tal-ġisem*

Il-piż tal-ġisem (37 sa 170 kg) kien kovarjant sinifikanti fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni iżda dan l-effett se jkun aġġustat permezz tal-iskeda ta' dożaġġ li hija proporzjonali mal-piż (ara sezzjoni 4.2).

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

#### Tossikoloġija u/jew farmakoloġija tal-animali

Fi studji mhux kliniċi, is-sejbiet avversi prinċipali (direttament relatati ma' belantamab mafodotin) fil-firien u fix-xadini, f' espożizzjonijiet simili għad-doża klinika rakkomandata ta' 2.5 mg/kg, kienu enzimi tal-fwied elevati xi drabi assoċjati ma' nekrozi epatoċellulari b'  $\geq 10$  u  $\geq 3$  mg/kg, rispettivament, u żidiet f' makrofaġi alveolari assoċjati ma' materjal eosinofiliku fil-pulmun b'  $\geq 3$  mg/kg (il-far biss). Il-biċċa l-kbira tas-sejbiet fl-animali kienu relatati mal-konjugat ċitotossiku tal-medicina, il-bidliet istopatoloġiċi osservati fit-testikoli u fil-pulmun, ma kinux riversibbli fil-firien.

Ġiet osservata nekrozi ta' ċellula waħda fl-epitelju tal-kornea u/jew żieda fil-mitozi taċ-ċelluli epiteljali tal-kornea fil-far u fil-fenek. Fil-fniek ġiet osservata infjammazzjoni tal-istroma tal-kornea relatata mal-opaċità superficjali u vaskularizzazzjoni. Belantamab mafodotin ġie assorbit fiċ-ċelloli madwar il-ġisem kollu permezz ta' mekkaniżmu mhux relatat mal-espressjoni tar-riċettur ta' BCMA fuq il membrana taċ-ċellula.

#### Karċinogenezi/mutaġenezi

Belantamab mafodotin kien ġenotossiku f' assaġġ ta' skrinjar *in vitro* f' limfoċiti umani, konsistenti mal-effett farmakoloġiku tal-interruzzjoni medjata minn cys-mcMMAF tal-mikrotubuli li jikkawżaw aneuploidija.

Ma sar l-ebda studju definittiv dwar il-karċinogeniċità jew ġenotossiċità b' belantamab mafodotin.

#### Tossikoloġija Riproduttiva

Ma sar l-ebda studju fuq l-annimali biex jiġu evalwati l-effetti potenzjali ta' belantamab mafodotin fuq ir-riproduzzjoni jew l-iżvilupp. Il-mekkanizmu ta' azzjoni huwa li jinqatlu dawk iċ-ċelloli li qed jimmultiplikaw malajr li se jaffettwa jaffettwaw l-embrijun li jkun qed jiżviluppa peress li jkun hemm ċelluli li qed jimmultiplikaw malajr. Hemm ukoll riskju potenzjali ta' bidliet li jistgħu jintirtu permezz ta' aneuploidija f'ċelloli ġerminali femminili.

Effetti fuq l-organi riproduttivi maskili u femminili kienu osservati fl-annimali b'dozi ta'  $\geq 10$  mg/kg, li huwa madwar 4 darbiet l-esponiment tad-doża klinika. Follikuli lutenizzati mhux ovulatorji ġew osservati fl-ovarji tal-firien wara 3 dozi ta' kull ġimgħa. Is-sejbiet fl-organi riproduttivi maskili, li kienu avversi u pprogressaw wara dożaġġ ripetut fil-far, kienu jinkludu degenerazzjoni/atrofija notevoli tat-tubuli seminiferużi li ġeneralment ma reġgħetx lura wara l-waqfien tad-dożaġġ.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Sodium citrate dihydrate  
Citric acid monohydrate (E330)  
Trehalose dihydrate  
Disodium edetate  
Polysorbate 80 (E433)

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

#### Kunjett mhux miftuħ

4 snin.

#### Soluzzjoni rikostitwita

Is-soluzzjoni rikostitwita tista' tinħażen sa 4 sigħat f'temperatura ambjentali (20°C – 25°C) jew tinħażen fi friġġ (2 °C – 8 °C) sa 4 sigħat. Tagħmilhiex fil-friża.

#### Soluzzjoni dilwita

Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatement.

Jekk ma tintużax immedjatement, is-soluzzjoni dilwita tista' tinħażen fi friġġ (2°C sa 8°C) qabel ma tingħata sa 24 siegħa. Tagħmilhiex fil-friża. Jekk titpoġġa fil-friġġ, halli s-soluzzjoni dilwita tilhaq it-temperatura ambjentali qabel ma tingħata.

Is-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita tista' tinzamm f'temperatura ambjentali (20°C sa 25°C) għal massimu ta' 6 sigħat (inkluż il-ħin tal-infużjoni).

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2°C sa 8°C).

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Blenrep 70 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni

Kunjett tal-ħġieġ ta' tip 1 ta' 6 mL li fih 70 mg ta' trab issiġillat b'tapp tal-lasktu tal-bromobutyl u siġill tal-aluminju b'għatu tal-plastik li jinqala'.

Daqs tal-pakkett: kunjett 1

Blenrep 100 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni

Kunjett tal-ħġieġ ta' tip 1 ta' 6 mL li fih 100 mg ta' trab issiġillat b'tapp tal-lasktu tal-bromobutyl u siġill tal-aluminju b'għatu tal-plastik li jinqala'.

Daqs tal-pakkett: kunjett 1

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Blenrep huwa prodott mediċinali ċitotossiku kontra l-kanċer. Segwi l-proċeduri għall-immaniġġar u r-rimi kif xieraq ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infuzjoni

BLENREP hu prodott mediċinali ċitotossiku kontra l-kanċer. Għandhom jiġu segwiti proċeduri xierqa ta' immaniġġar. Uża teknika asettika għar-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tas-soluzzjoni tad-dożaġġ.

Ikkalkula d-doża (mg), il-volum totali (mL) ta' soluzzjoni meħtieġa u n-numru ta' kunjetti meħtieġa abbażi tal-piż tal-ġisem attwali tal-pazjent (kg).

Rikostituzzjoni

1. Nehhi l-kunjett(i) ta' Blenrep mill-frigġ u hallih(om) joqgħod (joqgħdu) għal madwar 10 minuti biex jilħaq (jilħqu) it-temperatura ambjentali.
2. Irrikostitwixxi kull kunjett ta' 70 mg b'1.4 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet biex tikseb koncentrazzjoni ta' 50 mg/mL. Hawwad bil-mod il-kunjett biex tgħin it-trab idub. Thawdux. Irrikostitwixxi kull kunjett ta' 100 mg b'2 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet biex tikseb koncentrazzjoni ta' 50 mg/mL. Hawwad bil-mod il-kunjett biex tgħin it-trab idub. Thawdux.
3. Spezzjona viżwalment is-soluzzjoni rikostitwita għal frak u telf ta' kulur. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun minn likwidu trasparenti għal ikanġi, u minn minn bla kulur sa isfar sa kannella. Armi s-soluzzjoni rikostitwita jekk jiġi osservat frak estranju li mhuwiex il-frac minn trasparenti sa abjad magħmul mill-proteina.

Dilwizzjoni

1. Iġbed il-volum meħtieġ għad-doża kkalkulata minn kull kunjett.
2. Żid l-ammont meħtieġ ta' Blenrep mal-borża tal-infuzjoni li jkun fiha 250 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni. Ħallat is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha bil-mod ta' taht fuq. Il-koncentrazzjoni finali tas-soluzzjoni dilwita għandha tkun bejn 0.2 mg/mL u 2 mg/mL. Thawdux.
3. Armi kwalunkwe fdal tas-soluzzjoni rikostitwita mhux użata ta' Blenrep li tibqa' fil-kunjett.

Jekk is-soluzzjoni dilwita ma tintużax immedjatament, din tista' tinħażen fi frigġ (2 °C – 8 °C) sa 24 siegħa qabel l-ġhoti. Jekk titpoġġa fil-frigġ, halli s-soluzzjoni dilwita tilħaq it-temperatura ambjentali qabel ma tingħata. Is-soluzzjoni dilwita tista' tinżamm f' temperatura ambjentali (20 °C – 25 °C) għal massimu ta' 6 sigħat (inkluż il-ħin tal-infuzjoni).

L-ġhoti

1. Aġhti s-soluzzjoni dilwita permezz ta' infuzjoni ġol-vini fuq madwar 30 minuta permezz ta' sett tal-infuzjoni magħmul minn polyvinyl chloride jew polyolefin. F'każ fejn il-ħin tal-ġhoti jista' jidm aktar minn 30 minuta, taqbiżx it-tul ta' ħin ta' 6 sigħat permiss waqt l-użu, li jinkludi kemm

il-preparazzjoni kif ukoll l-għoti tad-doża.

2. Il-filtrazzjoni tas-soluzzjoni dilwita mhijiex meħtieġa. Madankollu, jekk is-soluzzjoni dilwita tiġi ffiltrata, huwa rakkomandat filtru bbażat fuq polyethersulfone (PES) ta' 0.2 µm jew 0.22 µm.

### Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
L-Irlanda  
D24 YK11

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Blenrep 70 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
EU/1/25/1948/001

Blenrep 100 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
EU/1/25/1948/002

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U  
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET  
FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV  
TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA  
Strada Provinciale Asolana, 90,  
San Polo di Torrile, Parma 43056,  
L-Italja

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA  
Strada Provinciale Asolana, 90,  
San Polo di Torrile, Parma 43056,  
L-Italja

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib. (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Blenrep f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel fuq il-kontenut u l-format tal-materjal edukattiv, inkluż mezz tal-komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Blenrep huwa kkummerċjalizzat, il-professjonisti kollha fil-kura tas-saħħa li huma mistennija jippreskrivu jew iqassmu Blenrep, kif ukoll il-pazjenti li jirċievu Blenrep, ikollhom aċċess għal jew jingħataw dan il-materjal edukattiv li għandu jiġi mqassam skont il-pjan ta' implimentazzjoni miftiehem mal-NCA:

- Materjal edukattiv għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa
- Materjal edukattiv għall-pazjenti
- Kard tal-Pazjent

Il-materjal edukattiv għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa jinkludi dawn il-messaġġi ewlenin:

- Informazzjoni dettaljata dwar l-effetti okulari ta' belantamab mafodotin, inkluż kif jiġu kklassifikati b'mod korrett
- Deskrizzjoni tal-eżamijiet okulari meħtieġa għall-pazjenti li jirċievu belantamab mafodotin qabel kull wieħed mill-ewwel 4 dozi ta' belantamab mafodotin, u skont kif ikun klinikament indikat minn hemm 'il quddiem:
  - Eżaminazzjoni bi slit lamp biex tipprovdi informazzjoni dettaljata dwar l-impatt ta' belantamab mafodotin fuq l-għajn, inkluż eżaminazzjoni tal-kornea, sejbiet bħal keratopatija superficjali ppunteggjata, bidliet epiteljali simili għal mikroċisti, u ċpar, bi jew mingħajr tibdil fl-akutezza viżiva.
  - Il-kejl tal-akutezza viżiva kkoregguta bl-aħjar mod jipprovdi indikazzjoni tal-impatt ta' dak li jinstab fl-eżami tal-kornea fuq l-akutezza viżiva.
- Messaġġi ewlenin li għandhom jingħataw lill-pazjent waqt il-viżta:
  - Tinforma l-pazjenti li jistgħu jseħħu reazzjonijiet avversi fl-għajnejn waqt it-trattament.
  - Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex waqt it-trattament jużaw dmugħ artifiċjali mingħajr preservattivi mill-inqas 4 darbiet kuljum.
  - Il-pazjenti għandhom jevitaw l-użu ta' lentijiet ta' kuntatt sal-aħħar tat-trattament.
  - Il-pazjenti għandhom jikkonsultaw lill-ematologu/onkologu tagħhom jekk iseħħu reazzjonijiet avversi okulari.

Il-materjal edukattiv għall-pazjenti fih il-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Deskrizzjoni tal-problemi fl-għajn irrappurtati b'belantamab mafodotin li jistgħu jseħħu waqt it-trattament.
- Eżaminazzjonijiet tal-għajnejn għandhom isiru qabel kull wieħed mill-ewwel 4 dozi ta' belantamab mafodotin, u skont kif ikun klinikament indikat wara.
- Dettalji bażiċi dwar l-anatomija u l-fizjoloġija tal-għajn u deskrizzjoni tal-eżaminazzjonijiet tal-għajnejn.
- Pazjenti li jesperjenzaw problemi marbuta mal-għajnejn jistgħu jeħtieġu aġġustament fid-doża tat-trattament tagħhom b'belantamab mafodotin, li jista' jfisser jew tnaqqis fid-doża jew bidla fiż-żmien bejn doża u oħra. It-tabib jista' wkoll jitolbok tara speċjalista tal-għajnejn.
- Għid lill-ematologu/onkologu tiegħek jekk kellek xi passat mediku ta' problemi fil-vista jew fl-għajnejn.
- Jekk tesperjenza tibdil fil-vista tiegħek waqt li tkun qed tiegħu belantamab mafodotin, ikkuntattja lill-ematologu/onkologu tiegħek.
- It-tabib tiegħek se jitolbok biex tuża qtar tal-għajnejn magħrufa bħala dmugħ artifiċjali mingħajr preservattivi waqt it-trattament. Aghmilhom skont kif ġejt infurmat/a.
- Għajnuniet biex ifakkruk dwar il-qtar tal-għajnejn u l-appuntamenti.

Il-Kard tal-Pazjent tinkludi dawn il-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Tindika li l-pazjent qed jingħata trattament b'belantamab mafodotin, magħruf li jikkawża effetti serji fuq l-għajnejn (inkluża keratopatija), u tinkludi informazzjoni ta' kuntatt tal-ematologu/onkologu li għamel ir-riċetta għall-mediċina u l-ECP.
- Għandha tiġi pprezentata lit-tabib waqt viżti regolari ta' segwitu.
- Il-pazjenti għandhom jipprezentaw il-Kard tal-Pazjent lill-ispizjar biex isib dmugh artifiċjali mingħajr preservattivi għall-użu, skont kif indikat.

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

BLNREP 70 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
belantamab mafodotin

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 70 mg ta' belantamab mafodotin (50 mg/ mL wara r-rikostituzzjoni)

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll: sodium citrate dihydrate, citric acid monohydrate, trehalose dihydrate, disodium edetate, polysorbate 80. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.  
Kunjett 1.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal infużjoni minn ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Għall-użu ta' darba biss.

Aghfas hawn biex tiftaħ

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku: uża b'kawtela

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahžen fi frigg.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, L-Irlanda, D24 YK11

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/25/1948/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

BLENREP 70 mg trab għal koncentrat  
belantamab mafodotin  
IV  
ċitotossiku

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

70 mg

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

BLNREP 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
belantamab mafodotin

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 100 mg ta' belantamab mafodotin (50 mg/ mL wara r-rikostituzzjoni)

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll: sodium citrate dihydrate, citric acid monohydrate, trehalose dihydrate, disodium edetate, polysorbate 80. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.  
Kunjett 1.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal infużjoni minn ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Għall-użu ta' darba biss.

Aghfas hawn biex tiftaħ

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku: uża b'kawtela

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahžen fi frigg.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, L-Irlanda, D24 YK11

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/25/1948/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

BLENREP 100 mg trab għal koncentrat  
belantamab mafodotin  
IV  
ċitotossiku

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

100 mg

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

### **Blenrep 70 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni** **Blenrep 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni** belantamab mafodotin

▼ Din il-mediċina hija suġġetta għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Blenrep u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Blenrep
3. Kif jingħata Blenrep
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Blenrep
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Blenrep u għalxiex jintuża**

Blenrep fih is-sustanza attiva belantamab mafodotin. Huwa jintuża flimkien ma' mediċini oħra tal-kanċer biex jitratta adulti li għandhom kanċer tal-mudullun tal-għadam imsejjaħ mijeloma multipla.

Belantamab mafodotin jikkonsisti f' *antikorp monoklonali* konness ma' sustanza tossika għaċ-ċelluli (tip ta' mediċina tal-kanċer). L-antikorp monoklonali huwa proteina imfassla biex issib iċ-ċelluli tal-kanċer tal-mijeloma multipla fil-ġisem tiegħek u tehel magħhom. Ladarba tkun imwaħħla maċ-ċelloli tal-kanċer, is-sustanza tossika għaċ-ċelluli tiġi rilaxxata għewwa ċ-ċelluli u toqtolhom.

Blenrep se jingħatalek flimkien ma' mediċini oħra għall-kanċer li jintużaw biex jitrattaw mijeloma multipla:

- bortezomib u dexamethasone, jew
- pomalidomide u dexamethasone.

Huwa importanti li inti taqra l-fuljett ta' tagħrif ta' dawn il-mediċini l-oħra. Jekk ikollok xi mistoqsijiet dwar dawn il-mediċini, staqsi lit-tabib tiegħek.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Blenrep**

##### **M'għandekx tingħata Blenrep:**

- jekk inti allergiku għal belantamab mafodotin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

**Iċċekkja mat-tabib tiegħek** jekk taħseb li dan japplika għalik.

##### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma' tingħata Blenrep jekk inti għandek:

## Problemi fl-ghajnejn

Din il-medicina tista' tikkawza bidliet fis-superficije t'ghajnejk li jistgħu jwasslu għal bidliet fil-vista, vista' m'cajpra, u ghajnejn xotti.

Għandu jsirlek eżami tal-ghajnejn minn speċjalista tal-ghajnejn qabel kull waħda mill-ewwel 4 doži ta' din il-medicina. It-tabib tiegħek jista' jordna aktar testijiet tal-ghajnejn waqt li tkun fuq trattament bi Blenrep. Anki jekk il-vista tiegħek tidher tajba, huwa importanti li tiċċekkja ghajnejk matul it-trattament b'din il-medicina minhabba li xi bidliet jistgħu jsehħu mingħajr sintomi u jistgħu jidhru biss minn eżami tal-ghajnejn.

**Tużax lentijiet tal-kuntatt** waqt li tkun qed tirċievi t-trattament hlief jekk jgħidlek tagħmel dan l-speċjalista tal-ghajnejn.

It-tabib tiegħek se jgħidlek biex tuża qtar tal-ghajnejn li jissejjaħ dmugħ artifiċjali mingħajr preservattivi għal tal-inqas 4 darbiet kuljum matul it-trattament biex ixxarrab u tillubrika ghajnejk. Għandek tapplikah skont l-istruzzjonijiet li tingħata.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi bidliet fil-vista. It-tabib jista' jnaqqas id-doża jew jibdel il-ħin bejn id-doži. It-tabib tiegħek jista' wkoll jitolbok tara speċjalista tal-ghajnejn.

**Ikkuntattja lit-tabib tiegħek** jekk ikollok vista m'cajpra jew problemi oħra fl-ghajnejn.

## Tbenġil u hrug ta' demm mhux normali

Blenrep jista' jnaqqas in-numru ta' ċelluli tad-demm imsejha plejtlets li jgħinu biex jagħqad id-demm tiegħek. Sintomi ta' għadd baxx ta' plejtlets (*tromboċitopenija*) jinkludu:

- tbenġil mhux normali taħt il-ġilda,
- hrug ta' demm għal hin itwal mis-soltu wara test tad-demm jew qatgħa fil-ġilda,
- hrug ta' demm minn imniehrek jew mill-ħanek, jew hrug ta' demm aktar serju.

It-tabib tiegħek se jitolbok tagħmel test tad-demm qabel tibda t-trattament, u regolament waqt it-trattament bi Blenrep, biex jiċċekkja li l-livelli tal-plejtlets tiegħek huma normali.

**Għid lit-tabib tiegħek** jekk tiżviluppa hrug ta' demm jew tbenġil mhux normali, jew kwalunkwe sintomu li jinkwetak.

## Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Blenrep jingħata bi dripp (*infużjoni*) ġo vina. Xi persuni li jirċievu l-infużjonijiet jiżviluppaw *reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni*. Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jsehħu matul l-infużjoni jew fi żmien 24 siegħa wara l-infużjoni. F'każijiet rari, inti jista' jkollok reazzjoni allergika severa li tista' tinkludi wiċċ, xofftejn, ħalq, ilsien jew griżmejn minfuħa jew diffikultà meta tibra' jew meta tieħu n-nifs jew kwalunkwe raxx bil-ħakk (*horriqija*).

Għal aktar sinjali ta' reazzjoni b'rabta mal-infużjoni, ara sezzjoni 4.

**Ġib ghajnuna medika immedjatament** jekk inti taħseb li qed ikollok reazzjoni allergika.

Jekk qabel kellek reazzjoni għal infużjoni ta' din il-medicina, jew kwalunkwe medicina oħra:

**Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek** qabel ma tirċievi infużjoni oħra.

## Infjammazzjoni fil-pulmun

Infjammazzjoni severa u ta' theddida għall-ħajja fil-pulmun (*pneumonite*) sehħet f'xi persuni li rċievew Blenrep.

Sintomi possibbli ta' infjammazzjoni fil-pulmun jinkludu:

- qtugħ ta' nifs,
- uġiġħ fis-sider,
- bidu ta' sogħla ġdida jew sogħla li tmur għall-agħar.

Jekk għandek sintomi ta' pneumonite, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jipposponi jew iwaqqaf it-trattament bi Blenrep.

**Ghid lit-tabib tiegħek** jekk tiżviluppa kwalunkwe problemi fil-pulmun jew sintomi relatati man-nifs li jinkwetawk.

## **Jekk għandek jew kellek infezzjoni tal-epatite B**

**Kellem lit-tabib tiegħek** jekk jista' jkun li għandek jew fil-passat kellek infezzjoni tal-epatite B. Din il-mediċina tista' tikkawża riattivazzjoni tal-infezzjoni. It-tabib tiegħek jista' jiċċekkjak għal sinjali tal-infezzjoni qabel u matul it-trattament.

**Ghid lit-tabib tiegħek** jekk inti tinnota kwalunkwe wiehed minn dawn is-sinjali jew sintomi: gheja li tmur għall-agħar, sfurija fil-ġilda jew fil-parti l-bajda tal-ghajnejn, u awrina skura. Jekk inti għandek sintomi ta' infezzjoni tal-epatite B, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jipposponi jew iwaqqaf it-trattament bi Blenrep.

## **Tfal u adolexxenti**

Din il-mediċina mhix maħsuba għall-użu fit-tfal jew fl-adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena.

## **Mediċini oħra u Blenrep**

**Ghid lit-tabib tiegħek** jekk qed tieħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

## **Tqala, treddigh u fertilità**

### **Tqala**

Mhuwiex magħruf jekk Blenrep jaffettwax tarbija mhux imwielda. L-użu ta' din il-mediċina matul it-tqala mhuwiex rrakkomandat.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija:

**Ghid lit-tabib tiegħek** qabel ma tingħata din il-mediċina.

**Jekk inti mara** li tista' toħroġ tqila:

- It-tabib tiegħek se jitolbok tagħmel test tat-tqala qabel tibda t-trattament bi Blenrep.
- Għandek tuża **kontroll tat-tqala** (*kontraċezzjoni*) effettiv matul it-trattament u għal 4 xhur wara l-aħħar doża tiegħek ta' Blenrep.

**Jekk inti raġel** li jista' jkollok it-tfal:

- Għandek tuża **kontroll tat-tqala** (*kontraċezzjoni*) effettiv matul it-trattament u għal 6 xhur wara l-aħħar doża tiegħek ta' Blenrep.

## **Treddigh**

Mhux magħruf jekk Blenrep jgħaddix ġol-ħalib tas-sider. M'għandekx tredda' matul it-trattament u għal 3 xhur wara l-aħħar doża tiegħek ta' din il-mediċina.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda'.

## **Fertilità**

Huwa rrakkomandat li jsir *counselling* dwar il-fertilità għall-irġiel u n-nisa li se jkunu trattati b'din il-mediċina u jixtiequ li jkollhom it-tfal.

## Sewqan u thaddim ta' magni

Blenrep jista' jikkawża problem bil-vista li jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

**Issuqx u thaddimx magni** sakemm ma tkunx ċert li l-vista tiegħek mhix affettwata. Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

## Blenrep fih polysorbate u sodium

Din il-medicina fiha 0.28 mg ta' polysorbate 80 (E433) f'kull kunjett ta' 70 mg u 0.4 mg ta' polysorbate 80 (E433) f'kull kunjett ta' 100 mg, li hija ekwivalenti għal 0.2 mg/mL f'kull kunjett. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergici. Ghid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri hija essenzjalment "hielsa mis-sodium".

## 3. Kif jingħata Blenrep

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar id-doża l-korretta ta' Blenrep. Id-doża tiġi kkalkulata abbażi tal-piż tal-ġisem tiegħek.

Blenrep jingħata flimkien ma' medicini oħra li jintużaw biex jitrattaw mijeloma multipla.

- Meta jingħata ma' bortezumib u dexamethasone, id-doża tal-bidu rrakkomandata ta' Blenrep hija 2.5 mg għal kull kilogramma tal-piż tal-ġisem tiegħek, kull 3 ġimgħat.
- Meta jingħata ma' pomalidomide u dexamethasone, id-doża tal-bidu rrakkomandata ta' Blenrep is 2.5 mg għal kull kilogramma tal-piż tal-ġisem tiegħek għall-ewwel doża, imbagħad 1.9 mg għal kull kilogramma tal-piż tal-ġisem tiegħek, kull 4 ġimgħat.

It-tabib jew l-infermier tiegħek ituk din il-medicina bħala dripp (*infużjoni*) go vina fuq 30 minuta.

It-tabib tiegħek se jiftiehem miegħek dwar kemm-il trattament hu meħtieġ. It-trattament se jitkompla sakemm il-marda tiegħek tmur għall-agħar jew tiżviluppa effetti sekondarji mhux aċċettabbli. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek it-tul ta' żmien tat-trattament.

**Qabel l-infużjoni tiegħek**, għandek tapplika qtar tal-għajnejn li jillubrika u jxarrab l-għajnejn (*dmughh artifiċjali mingħajr preservattivi*). Għandek tkompli tuża l-qtar tal-għajnejn mill-inqas 4 darbiet kuljum waqt li tkun qed tirċievi trattament bi Blenrep.

**Aqra l-informazzjoni** taht 'Problemi fl-għajnejn' f'sezzjoni 2 ta' dan il-fuljett.

## Jekk tingħata Blenrep aktar milli suppost

Din il-medicina se tingħata mit-tabib jew mill-infermier tiegħek. Fil-każ mhux probabbli li tingħata ż-żejjed (doża eċċessiva) it-tabib tiegħek se jimmonitorjak għal effetti sekondarji.

## Jekk tinqabeż doża ta' Blenrep

Biex tiżgura li t-trattament tiegħek jaħdem, huwa importanti hafna li tmur għall-appuntamenti kollha tiegħek. Jekk taqbeż appuntament, aghmel ieħor mill-aktar fis possibbli.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew lill-isptar mill-aktar fis possibbli biex tagħmel appuntament ġdid.

#### 4. Effetti sekundarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

##### Effetti sekundarji serji

Xi whud mill-effetti sekundarji jistgħu jkunu serji. Fittex għajnuna medika immedjatament jekk ikollok l-effetti sekundarji serji li ġejjin:

**Komuni hafna:** jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10

- COVID-19. Is-sintomi jistgħu jinkludu:
  - deni
  - tkexkix ta' bard
  - sogħla
  - ġriżmejn juġġu
  - imnieher imblukkat jew inixxi
  - telf ġdid tat-togħma jew ix-xamm.
- infezzjoni fil-pulmuni (*pnewmonite*). Is-sintomi jistgħu jinkludu:
  - qtugħ ta' nifs
  - uġiġħ fis-sider
  - sogħla ġdida jew li tmur għall-agħar.
- tbenġil u hrug ta' demm mhux normali, minħabba numru baxx ta' tip ta' ċellula tad-demm imsejha plejtlets, li jghinu biex id-demm jagħqad (*trombocitopenija*)

**Aqra l-informazzjoni** taht 'Tbenġil u hrug ta' demm mhux normali' f'sezzjoni 2 ta' dan il-fuljett.

- numru baxx ta' ċelluli tad-demm bojod (*newtopenija*), li jista' jżid ir-riskju ta' infezzjonijiet. Is-sintomi jistgħu jinkludu:
  - deni
  - tkexkix ta' bard
  - tħossok għajjen/a.
- deni. Is-sintomi jistgħu jinkludu:
  - tkexkix ta' bard
  - fwawar.

**Komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- Infezzjoni fil-pulmun (*pulmonite*) b'COVID-19. Is-sintomi jistgħu jinkludu:
  - qtugħ ta' nifs jew diffikultà biex tieħu n-nifs
  - sogħla
  - uġiġħ fis-sider
  - deni
  - għeja esterma
  - konfużjoni.
- Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni  
Xi persuni jista' jkollhom reazzjonijiet bħal dawk ta' allergija meta jircievu infużjoni. Dawn normalment jiżviluppaw fi żmien ftit minuti jew sigħat iżda jistgħu jiżviluppaw sa 24 siegħa wara t-trattament. Is-sintomi jistgħu jinkludu:
  - fwawar
  - tkexkix ta' bard
  - deni

- diffikultà biex tiehu n-nifs
- qalb tħabbat tgħagġel
- taqa' l-pressjoni.

**Ġib għajna medika immedjatement** jekk inti taħseb li qed ikollok reazzjoni.

**Mhux komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100

- disturb fl-arterji u l-vini tal-fwied (*disturb vaskulari porto-sinusoidjali*). Dan jista' jwassal għal:
  - testijiet tad-demmm juru fwied mhux normali u problemi fit-tul bħal żieda fil-pressjoni tal-arterji u l-vini fl-addome (*pressjoni portali għolja*)
  - nefħa fl-arterji u l-vini (*varici*) tal-pajp li jwassal mill-ħalq għall-istonku (*esofagu*)
  - jew jingemgħa l-fluwidu fl-addome li jista' jikkawża uġiġħ fl-addome, żieda fil-piż jew nefħa fl-addome (*axxite*).

### Effetti sekondarji oħra

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati bi Blenrep meta jingħata ma' bortezomib u dexamethasone u bi Blenrep meta jingħata ma' pomalidomide u dexamethasone. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

**Komuni hafna:** jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda 1 minn kull 10

- problemi fl-għajnejn, li jinkludu:
  - vista mċajpra
  - bidliet fis-superfiċje ta' għajnejk
  - għajnejn xotti
  - sensitività għad-dawl (*fotofobja*)
  - tħoss li għandek xi haġa f'għajnejk
  - irritazzjoni fl-għajnejn
  - uġiġħ fl-għajnejn
  - tnaqqis fil-vista
  - tittappan il-lenti (*katarretta*).

**Aqra l-informazzjoni** taht 'Problemi fl-għajnejn' f'sezzjoni 2 ta' dan il-fuljett.

- sintomi ta' riħ jew bħal ta' riħ bħal sogħla, imnieħer inixxi jew grizmejn juġġħu (*infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs*)
- numru baxx ta' ċelluli tad-demmm ħomor li jgħorru l-ossigħnu fid-demmm (*anemija*), jikkawżaw dgħufija u għeja
- numru baxx ta' ċelluli tad-demmm bojod fid-demmm li jgħinu biex jiġġieldu l-infezzjonijiet (*limfopenija*)
- diffikultà' biex torqod jew biex tibqa' rieqed, u rqaad ta' kwalità ħażina (*insomnija*)
- ħsara fin-nervituri (*newropatiji*)
- sogħla
- dijarea
- nawsjja
- stitikezza
- riżultati mhux normali ta' testijiet tad-demmm li jindikaw problemi fil-fwied (*alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, u gamma glutamyltransferase*)
- uġiġħ fil-gogi
- uġiġħ fid-dahar
- tħossok għajjen/a.

**Komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- problem oħra fl-għajnejn, jinkludu:
  - zieda fil-produzzjoni tad-dmugh
  - vista doppja (*diplopja*)
  - jikluk għajnejk (*prurite fl-għajnejn*)
  - skumdità fl-għajn
  - feriti fl-għajnejn, possibilment b'infjezzjoni (*ulcera fil-kornea*)
  - problem bil-vista.
- infjezzjonijiet fil-partijiet tal-gisem li jiġbru u jneħhu l-awrina (*infjezzjoni fl-apparat tal-awrina*)
- infjammazzjoni fil-passaġġ tan-nifs fil-pulmun (*bronkite*)
- livelli baxxi ta' ċelluli tad-demmm bojod li jgħinu jiġġieldu infjezzjoni (*lewkopenija*)
- livelli baxxi ta' ċelluli tad-demmm bojod bid-deni (*newtopenija bid-deni*)
- livelli baxxi ta' antikorpi msejha 'immunoglobulini' fid-demmm li jgħinu jiġġieldu infjezzjoni (*ipogammaglobulinemija*)
- tnaqqis fl-aptit
- diffikultà biex tieħu n-nifs (*dispnea*)
- rimettar
- raxx
- livelli mhux normali ta' creatine phosphokinase fid-demmm
- awrina bir-ragħwa jew bil-bżieža li jindika livell oghli ta' proteina fl-awrina tiegħek (*albuminurja*)
- dgħufija (*astenja*).

**Mhux komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100

- rikorrenza tal-infjezzjoni tal-epatite B jekk kellek epatite B fil-passat
  - ➔ **Aqra l-informazzjoni** taht 'Jekk għandek jew qatt kellek infjezzjoni tal-epatite B' f'sezzjoni 2 ta' dan il-fuljett.
- qtugħ ta' nifs, uġiġħ fis-sider u sogħla, minhabba infjammazzjoni fil-pulmuni (*pnewmonite*)
  - Aqra l-informazzjoni** taht 'Infjammazzjoni fil-pulmuni' f'sezzjoni 2 ta' dan il-fuljett.

**Effetti sekondarji oħra li ġew irrappurtati** (frekwenza mhux magħrufa):

- tnaqqis fis-sensittività (*ipoestesija*) tal-kornea (is-saff trasparenti quddiem l-għajn li jgħatti l-habba u l-iris).

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Blenrep**

It-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek huwa responsabbli għall-ħażna ta' din il-medicina u r-rimi kif suppost ta' kwalunkwe fdal tal-prodott mhux użat. L-informazzjoni li jmiss qegħda għall-professjonisti fil-qasam mediku.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Is-soluzzjoni rikostitwita tista' tinħażen sa 4 sigħat f'temperatura ambjentali (20 °C – 25 °C) jew tinħażen sa 4 sigħat fil-friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża.

Is-soluzzjoni dilwita tista' tinħażen fi friġġ (2 °C – 8 °C) sa 24 siegħa qabel l-ġhoti. Tagħmlux fil-friża. Jekk ikun fil-friġġ, halli s-soluzzjoni tilhaq it-temperatura ambjentali qabel l-ġhoti. Is-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita tista' tinżamm f'temperatura ambjentali (20 °C – 25 °C) għal massimu ta' 6 sigħat.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Il-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek se tarmi mediċini li m'għadhomx jintużaw. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Blenrep**

Is-sustanza attiva hi belantamab mafodotin. Kunjett wiehed ta' trab fih 70 mg jew 100 mg ta' belantamab mafodotin, rispettivament. Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni jkun fiha belantamab mafodotin 50 mg f'kull mL.

Is-sustanzi l-oħra huma sodium citrate dihydrate, citric acid monohydrate (E330), trehalose dihydrate, disodium edetate u polysorbate 80 (E433) (ara sezzjoni 2 'Blenrep fih polysorbate u sodium').

### **Kif jidher Blenrep u l-kontenut tal-pakkett**

Blenrep 70 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għall-konċentrat) u Blenrep 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għall-konċentrat) huma ppreżentati bħala trab minn abjad sa isfar f'kunjett tal-ħġieġ b'tapp tal-lasktu u għatu tal-plastik li jinqala'. Kull kartuna fiha kunjett wiehed.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
L-Irlanda  
D24 YK11

### **Manifattur**

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA  
Strada Provinciale Asolana, 90  
San Polo di Torrile, Parma 43056  
L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 370 80000334

**България**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Тел.: + 359 80018205

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 372 8002640

**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 Trading Services Limited  
Tel: +385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος****Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**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 Trading Services Limited  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tηλ: + 357 80070017

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

### **Latvija**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 371 80205045

## **Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'**

### **Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>

---

### **It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professionisti tal-kura tas-saħħa:**

### **Istruzzjonijiet pass, pass għall-użu u l-immaniġġjar, ir-rikostituzzjoni, u l-ghoti**

L-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar fil-fajl tal-pazjent.

Għandha tintuża l-kawtela waqt l-immaniġġjar u l-preparazzjoni ta' Blenrep. Segwi l-proċeduri għall-immaniġġjar u r-rimi kif suppost ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

### Preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infuzjoni

Blenrep huwa prodott mediċinali ċitotossiku kontra l-kanċer. Għandhom jiġu segwiti proċeduri għal immaniġġjar kif suppost. Uża t-teknika asettika għar-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tas-soluzzjoni għall-ghoti tad-doża.

Ikkalkula d-doża (mg), il-volum totali ta' soluzzjoni (mL) meħtieġ u n-numru ta' kunjetti meħtieġa abbażi tal-piż tal-ġisem attwali tal-pazjent (kg).

### Rikostituzzjoni

1. Nehhi l-kunjett(i) ta' Blenrep mill-frigġ u ħallih(om) joqgħod (joqogħdu) għal madwar 10 minuti biex jilħaq (jilħqu) it-temperatura ambjentali.
2. Irrikostitwixxi kull kunjett ta' **70 mg b'1.4 mL** ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet biex tikseb konċentrazzjoni ta' 50 mg/mL. Ħawwad bil-mod il-kunjett biex tgħin it-trab idub. Thawdux bis-saħħa.  
  
Irrikostitwixxi kull kunjett ta' **100 mg b'2 mL** ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet biex tikseb konċentrazzjoni ta' 50 mg/mL. Ħawwad bil-mod il-kunjett biex tgħin it-trab idub. Thawdux bis-saħħa.
3. Spezzjona viżwalment is-soluzzjoni rikostitwita għal frak u telf ta' kulur. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun minn likwidu trasparenti għal ikaṅgi, u minn minn bla kulur sa isfar sa kannella. Armi s-soluzzjoni rikostitwita jekk jiġi osservat frak estranju li mhuwiex il-

frak minn trasparenti sa abjad magħmul mill-proteina.

#### Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni għall-użu ġol-vini

1. Iġbed il-volum meħtieġ għad-doża kkalkulata minn kull kunjett.
2. Żid l-ammont meħtieġ ta' Blenrep mal-borża tal-infużjoni li jkun fiha 250 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni. Hallat is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha bil-mod ta' taħt fuq. Il-koncentrazzjoni finali tas-soluzzjoni dilwita għandha tkun bejn 0.2 mg/mL u 2 mg/mL. Thawdux bis-saħħa.
3. Armi kwalunkwe fdal tas-soluzzjoni rikostitwita mhux użata ta' Blenrep li tibqa' fil-kunjett.

Jekk is-soluzzjoni dilwita ma tintużax immedjatament, din tista' tinħażen fi friġġ (2 °C – 8 °C) sa 24 siegħa qabel l-għoti. Jekk titpoġġa fil-friġġ, halli s-soluzzjoni dilwita tilhaq it-temperatura ambjentali qabel ma tingħata. Is-soluzzjoni dilwita tista' tinżamm f' temperatura ambjentali (20 °C – 25 °C) għal massimu ta' 6 sigħat (inkluż il-ħin tal-infużjoni).

#### Istruzzjonijiet għall-għoti

1. Agħti s-soluzzjoni dilwita permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq madwar 30 minuta permezz ta' sett tal-infużjoni magħmul minn polyvinyl chloride jew polyolefin. F'każ fejn il-ħin tal-għoti jista' jdum aktar minn 30 minuta, taqbiżx it-tul ta' ħin ta' 6 sigħat permess waqt l-użu, li jinkludi kemm il-preparazzjoni kif ukoll l-għoti tad-doża.
2. Il-filtrazzjoni tas-soluzzjoni dilwita mhijiex meħtieġa. Madankollu, jekk is-soluzzjoni dilwita tiġi ffiltrata, huwa rrakkomandat filtru bbażat fuq polyethersulfone (PES) ta' 0.2 µm jew 0.22 µm.

#### Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali.