

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

BLNREP 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis de pó contém 100 mg de belantamab mafodotina.

Após reconstituição, a solução contém 50 mg de belantamab mafodotina por ml.

Belantamab mafodotina é um conjugado anticorpo-fármaco que contém belantamab, um anticorpo monoclonal IgG1k humanizado afucosilado específico para antígeno de maturação de células B (BCMA), produzido utilizando tecnologia de ADN recombinante em linhagens celulares de mamífero (Ovário de Hamster Chinês) que é conjugado com maleimidocapróil monometilauristatina F (mcMMAF).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó branco a amarelo liofilizado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

BLNREP é indicado em monoterapia para o tratamento do mieloma múltiplo em doentes adultos que tenham recebido, pelo menos, quatro terapêuticas anteriores e cuja doença seja refratária a, pelo menos, um inibidor do proteossoma, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal anti-CD38 e que tenham demonstrado progressão da doença na última terapêutica.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com BLNREP deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no tratamento de mieloma múltiplo.

Cuidados de suporte recomendados

Os doentes devem ter um exame oftalmológico (incluindo exame de acuidade visual e com lâmpada de fenda) realizado por um oftalmologista inicialmente antes do tratamento subsequente de 3 ciclos, e conforme indicado clinicamente durante o tratamento (ver secção 4.4).

Os médicos devem aconselhar os doentes a administrar lágrimas artificiais sem conservantes, pelo menos, 4 vezes por dia começando no primeiro dia de perfusão e continuando até ao fim do tratamento uma vez que pode reduzir os sintomas na córnea (ver secção 4.4).

Para doentes com sintomas de olhos secos, podem ser consideradas terapêuticas adicionais conforme recomendado pelo seu oftalmologista.

Posologia

A dose recomendada é de 2,5 mg/kg de BLENREP administrado como uma perfusão intravenosa uma vez a cada 3 semanas.

É recomendado que o tratamento seja continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (ver secção 4.4.).

Alterações de dose

As alterações de dose recomendadas para reações adversas na córnea são fornecidas na Tabela 1. A Tabela 2 fornece as alterações de dose recomendadas para outras reações adversas.

Gestão de reações adversas da córnea

As reações adversas da córnea podem incluir resultados após examinação ocular e/ou alterações na acuidade visual (ver secções 4.4. e 4.8). O médico responsável deve analisar o relatório de exames oftalmológicos do doente antes da administração e deve determinar a dose de BLENREP com base na categoria mais elevada do relatório no olho mais gravemente afetado, uma vez que ambos os olhos podem não estar afetados no mesmo grau (Tabela 1).

Durante o exame oftalmológico, o oftalmologista deve avaliar o seguinte:

- O(s) resultado(s) do exame da córnea e a redução na melhor acuidade visual corrigida (BCVA).
- Se se verificar uma redução na BCVA, deve ser determinada a relação entre os resultados do exame da córnea e BLENREP.
- Deve ser notificada a classificação da categoria mais elevada destes resultados de avaliação e a BCVA ao médico responsável.

Tabela 1. Alterações de dose para reações adversas da córnea

Categoria^a	Resultados do exame ocular	Alterações de dose recomendadas
Ligeira	<i>Resultado(s) do exame da córnea</i> Queratopatia superficial ligeira ^b <i>Alteração na BCVA</i> Redução de 1 linha desde inicialmente na Acuidade Visual de Snellen	Continuar tratamento com a dose atual.
Moderada	<i>Resultado(s) do exame da córnea</i> Queratopatia superficial moderada ^c <i>Alteração na BCVA</i> Redução de 2 ou 3 linhas desde inicialmente (e Acuidade Visual de Snellen não pior do que 20/200)	Suspender o tratamento até melhoria dos resultados do exame e BCVA de gravidade ligeira ou melhor. Considerar recomeçar o tratamento com uma dose reduzida de 1,9 mg/kg.
Grave	<i>Resultado(s) do exame da córnea</i> Queratopatia superficial grave ^d Defeitos epiteliais da córnea ^e <i>Alteração na BCVA</i> Redução de mais de 3 linhas desde inicialmente na Escala Optométrica de Snellen	Suspender até melhoria dos resultados do exame e BCVA de gravidade ligeira ou melhor. Considerar a descontinuação se ocorrer agravamento dos sintomas que não respondam à gestão apropriada.

- ^a A categoria de gravidade é definida através do olho mais gravemente afetado uma vez que ambos os olhos podem não estar afetados no mesmo grau.
- ^b Queratopatia superficial ligeira (agravamento documentado desde inicialmente), com ou sem sintomas.
- ^c Queratopatia superficial moderada com ou sem depósitos tipo microquisto dispersos, névoa subepitelial (periférica), ou uma nova opacidade estromal periférica.
- ^d Queratopatia superficial grave com ou sem depósitos tipo microquisto difusos envolvendo a córnea central, névoa subepitelial (central), ou uma nova opacidade estromal central.
- ^e Um defeito da córnea pode conduzir a úlceras na córnea. Estas devem ser geridas imediatamente e conforme indicado clinicamente por um oftalmologista.

Tabela 2. Alterações de dose para outras reações adversas

Reação adversa	Gravidade	Alterações de dose recomendadas
Trombocitopenia (ver secção 4.4)	Grau 2-3: Contagem de plaquetas de 25.000 a menos do que 75.000/microlitros	Considerar suspender BLENREP e/ou reduzir a dose de BLENREP para 1,9 mg/kg.
	Grau 4: Contagem de plaquetas de menos do que 25.000/microlitros	Suspender BLENREP até que a contagem de plaquetas melhore para Grau 3 ou melhor. Considerar recomeçar com uma dose reduzida de 1,9 mg/kg.
Reações relacionadas com a perfusão (ver secção 4.4)	Grau 2 (moderado)	Interromper a perfusão e fornecer tratamento de suporte. Assim que os sintomas desapareçam, recomeçar com uma taxa de perfusão inferior em, pelo menos, 50%.
	Grau 3 ou 4 (grave)	Interromper a perfusão e fornecer tratamento de suporte. Assim que os sintomas desapareçam, recomeçar com uma taxa de perfusão inferior em, pelo menos, 50%. Em caso de reação anafilática ou reação potencialmente fatal à perfusão, descontinuar permanentemente a perfusão e instituir cuidados de emergência apropriados.

As reações adversas foram classificadas de acordo com a *National Cancer Institute Common Terminology Criteria* para acontecimentos adversos (CTCAE).

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose para doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (eGFR ≥ 30 ml/min). Não existe informação suficiente em doentes com compromisso renal grave para suportar uma recomendação de dose (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina superior a ULN a inferior ou igual a 1,5 x ULN ou aspartato transaminase [AST] superior a ULN). Não existe informação suficiente em doentes com compromisso hepático moderado e não existe informação em doentes com compromisso hepático grave para suportar uma recomendação de dose (ver secção 5.2).

Peso corporal

BLNREP não foi estudado em doentes com peso corporal < 40 kg ou > 130 kg (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de BLNREP em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

BLNREP destina-se a utilização intravenosa.

BLNREP tem de ser reconstituído e diluído por um profissional de saúde antes da administração como perfusão intravenosa. BLNREP deve ser perfundido durante um período mínimo de 30 minutos (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações adversas da córnea

Foram notificadas reações adversas na córnea com a utilização de BLNREP. As reações adversas mais frequentemente notificadas foram queratopatia ou alterações epiteliais tipo microquisto no epitélio da córnea (verificado na observação visual) com ou sem alterações na acuidade visual, visão turva e sintomas de olhos secos. Doentes com antecedentes de olhos secos foram mais propensos a desenvolver alterações no epitélio da córnea. As alterações na acuidade visual podem estar associadas a dificuldade em conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.7).

Os exames oftalmológicos, incluindo avaliação da acuidade visual e exame com lâmpada de fenda, devem ser realizados inicialmente, antes do tratamento subsequente de 3 ciclos e durante o tratamento conforme indicado clinicamente. Os doentes devem ser aconselhados a administrar lágrimas artificiais sem conservantes, pelo menos, 4 vezes por dia durante o tratamento (ver secção 4.2). Os doentes devem evitar utilizar lentes de contacto até ao fim do tratamento.

Os doentes com queratopatia com ou sem alterações na acuidade visual podem necessitar de alterar a dose (atraso e/ou redução) ou descontinuar o tratamento com base na gravidade dos resultados (ver Tabela 1).

Foram notificados casos com alterações no plexo nervoso sub-basal da córnea (por exemplo, fragmentação das fibras nervosas e perda de fibras nervosas) resultando em hipoestesia da córnea, e casos de úlcera da córnea (queratite ulcerosa e infecciosa) (ver secção 4.8). As úlceras da córnea devem ser geridas imediatamente e conforme indicado clinicamente por um oftalmologista. O tratamento com BLNREP deve ser suspenso até que a úlcera da córnea esteja cicatrizada (ver Tabela 1).

Trombocitopenia

Foram notificados frequentemente acontecimentos trombocitopénicos (trombocitopenia e contagem de plaquetas diminuída) no estudo 205678. A trombocitopenia pode conduzir a acontecimentos hemorrágicos graves, incluindo hemorragia gastrointestinal e intracraniana.

Devem obter-se hemogramas completos inicialmente e estes devem ser monitorizados durante o tratamento, conforme indicado clinicamente. Os doentes com trombocitopenia de Grau 3 ou 4 ou os em tratamentos com anticoagulante concomitante podem necessitar de monitorização mais frequente e devem ser geridos com um atraso de dose ou redução de dose (ver Tabela 2). A terapêutica de suporte (por. ex. transfusões de plaquetas) deve ser fornecida em conformidade com a prática clínica padrão.

Reações relacionadas com a perfusão

Foram notificadas reações relacionadas com a perfusão (IRR) com BLENREP. A maioria das IRR foram de Grau 1-2 e resolvidas no mesmo dia (ver secção 4.8). Se ocorrer uma reação relacionada com a perfusão de grau 2 ou superior durante a administração, reduzir a velocidade de perfusão ou parar a perfusão dependendo da gravidade dos sintomas. Instituir tratamento médico adequado e reiniciar a perfusão a uma velocidade mais baixa caso a condição do doente seja estável. Caso ocorra uma IRR de Grau 2 ou superior, administrar pré-medicação nas perfusões subsequentes (ver Tabela 2).

Pneumonite

Foram observados casos de pneumonite de notificações espontâneas e programas de doentes nomeados, incluindo acontecimentos fatais, durante o tratamento com BLENREP. A avaliação de doentes com sintomas pulmonares inexplicáveis novos ou agravados (por exemplo, tosse, dispneia) deve ser realizada para excluir possível pneumonite. Em caso de suspeita de pneumonite de Grau 3 ou superior, BLENREP deve ser suspenso. Se for confirmada pneumonite de Grau 3 ou superior, deve ser iniciado o tratamento apropriado. BLENREP só deve ser retomado após avaliação do benefício e risco.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 100 mg de dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa com belantamab mafodotina. Com base nos dados *in vitro* e clínicos disponíveis, existe um risco baixo de interação medicamentosa farmacocinética ou farmacodinâmica para belantamab mafodotina (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

Mulheres

O estado de gravidez de mulheres com potencial para engravidar deve ser verificado antes do início da terapêutica com BLENREP.

Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com BLENREP e durante 4 meses após a última dose.

Homens

Homens com parceiras mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com BLENREP e durante 6 meses após a última dose.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de BLENREP em mulheres grávidas é inexistente.

Com base no mecanismo de ação do componente citotóxico monometilauristatina F (MMAF), belantamab mafodotina pode provocar dano embrio-fetal quando administrado a uma mulher grávida (ver secção 5.3). A imunoglobulina G humana (IgG) é conhecida por atravessar a placenta; portanto,

belantamab mafodotina tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento (ver secção 5.3).

BLNREP não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser que o benefício para a mãe supere o risco potencial para o feto. Se uma mulher grávida necessitar de ser tratada deverá ser aconselhada claramente sobre o potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se belantamab mafodotina é excretado no leite humano. A imunoglobulina G (IgG) está presente no leite humano em pequenas quantidades. Uma vez que belantamab mafodotina é um anticorpo monoclonal humanizado IgG, e com base no mecanismo de ação, pode causar reações adversas graves em crianças amamentadas. As mulheres devem ser aconselhadas a descontinuar a amamentação antes de iniciar o tratamento com BLNREP e durante 3 meses após a última dose.

Fertilidade

Com base nos resultados em animais e no mecanismo de ação, belantamab mafodotina pode comprometer a fertilidade em fêmeas e machos com potencial reprodutivo (ver secção 5.3).

Portanto, as mulheres com potencial para engravidar que desejem crianças no futuro devem ser aconselhadas antes da terapêutica relativamente à opção de congelar óvulos antes do tratamento. Os homens tratados com este medicamento devem ser aconselhados a congelar e armazenar amostras de esperma antes do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de BLNREP sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados (ver secções 4.4 e 4.8). Os doentes devem ser aconselhados a tomar cuidado durante a condução ou utilização de máquinas uma vez que BLNREP pode afetar a sua visão.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de BLNREP foi avaliada em 95 doentes que receberam BLNREP 2,5 mg/kg no estudo 205678. As reações adversas mais frequentes ($\geq 30\%$) foram queratopatia (71%) e trombocitopenia (38%). As reações adversas graves mais frequentemente notificadas foram pneumonia (7%), pirexia (7%) e IRR (3%). A descontinuação permanente devido a uma reação adversa ocorreu em 9% dos doentes que receberam BLNREP sendo 3% relacionadas com reações adversas oculares.

Lista em tabela das reações adversas

A tabela 3 resume as reações adversas medicamentosas que ocorreram em doentes a receber a dose recomendada de BLNREP de 2,5 mg/kg uma vez a cada 3 semanas.

As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequências, quando relevante, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3. Reações adversas notificadas em doentes com mieloma múltiplo tratados com BLENREP

Classes de Sistemas de Órgãos	Reações adversas ^a	Frequência	Incidência (%)	
			Qualquer Grau	Grau 3-4
Infeções e infestações	Pneumonia ^b	Muito frequentes	11	7
	Infeções das vias respiratórias superiores	Frequentes	9	0
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia ^c	Muito frequentes	38	22
	Anemia		27	21
	Linfopenia ^d		20	17
	Leucopenia ^e		17	6
	Neutropenia ^f		15	11
Afeções oculares	Queratopatia ^g	Muito frequentes	71	31
	Acontecimentos de visão turva ^h		25	4
	Acontecimentos de olhos secos ⁱ		15	1
	Fotofobia	Frequentes	4	0
	Irritação ocular		3	0
	Queratite ulcerosa	Pouco frequentes	1	1
	Queratite infecciosa		1	1
	Hipostesia da córnea ^j	Desconhecido	NA	NA
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pneumonite	Desconhecido	NA	NA
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Muito frequentes	25	0
	Diarreia		13	1
	Vômitos	Frequentes	7	2
Doenças renais e urinárias	Albuminúria ^l	Frequentes	2	1
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Muito frequentes	23	4
	Fadiga		16	2
Exames complementares de diagnóstico	Aspartato aminotransferase aumentada	Muito frequentes	21	2
	Gamaglutamiltransferase aumentada		11	3
	Creatinafosfoquinase aumentada	Frequentes	5	2
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reações relacionadas com a perfusão ^k	Muito frequentes	21	3

NA = Não aplicável

^a Reações adversas codificadas através do MedDRA e classificação da gravidade baseada na CTCAE v4.03.

^b Inclui pneumonia e pneumonia por herpes simples

^c Inclui trombocitopenia e contagem de plaquetas diminuída.

^d Inclui linfopenia e contagem de linfócitos diminuída.
^e Inclui leucopenia e contagem de leucócitos diminuída.
^f Inclui neutropenia e contagem de neutrófilos diminuída.
^g Baseada na examinação ocular, caracterizada como alterações no epitélio da córnea com ou sem sintomas.
^h Inclui diplopia, visão turva, acuidade visual reduzida e insuficiência visual.
ⁱ Inclui olhos secos, mal-estar ocular e prurido no olho.
^j Termo preferencial é hipostesia ocular.
^k Inclui acontecimentos determinados por investigadores relacionados com a perfusão. As reações de perfusão podem incluir, mas não são limitadas a, pirexia, arrepios, diarreia, náuseas, astenia, hipertensão, letargia, taquicardia.
^l Identificado a partir de doentes em todo o programa clínico de BLENREP, incluindo o estudo 205678. A frequência é baseada na exposição de todo o programa.

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações adversas da córnea

As reações adversas da córnea foram avaliadas no Estudo 205678 a partir da população de segurança (n = 218) que incluiu doentes tratados com 2,5 mg/kg (n=95). Ocorreram acontecimentos de afeção ocular em 74% dos doentes e as reações adversas mais frequentes foram queratopatia ou alterações epiteliais tipo microquisto no epitélio da córnea [identificadas no exame ocular, com ou sem sintomas] (71%), visão turva (25%), e sintomas de olhos secos (15%). Foi notificada redução da visão (Acuidade Visual de *Snellen* pior do que 20/50) no olho melhor em 18% e perda grave de visão (20/200 ou pior) no olho com melhor visão em 1% dos doentes tratados com belantamab mafodotina. O tempo mediano para início de resultados da córnea de Grau 2 ou superiores (melhor acuidade visual corrigida ou queratopatia no exame ocular) foi de 36 dias (intervalo: 19 a 143 dias). O tempo mediano para resolução destes resultados da córnea foi de 91 dias (intervalo: 21 a 201 dias). Os resultados da córnea (queratopatia) conduziram a atrasos na dose em 47% dos doentes e reduções de dose em 27% dos doentes. Três por cento dos doentes descontinuaram o tratamento devido a acontecimentos oculares.

Reações relacionadas com a perfusão

A incidência de reações relacionadas com a perfusão (IRR) com belantamab mafodotina 2,5 mg/kg em estudos clínicos foi de 21%, e a maioria (90%) ocorreu durante a primeira perfusão. A maioria das IRR foram notificadas como Grau 1 (6%) e Grau 2 (12%) enquanto que 3% tiveram IRR de Grau 3. Foram notificadas IRR graves por 4% dos doentes e incluíram sintomas de pirexia e letargia. O tempo médio para início e a duração média da primeira ocorrência de uma IRR foi de 1 dia. Um doente (1%) descontinuou o tratamento devido a IRR, tendo tido IRR de Grau 3 na primeira e segunda perfusão. Não foram notificadas IRR de Grau 4 ou 5.

Trombocitopenia

Ocorreram acontecimentos trombocitopénicos (trombocitopenia e contagem de plaquetas diminuída) em 38% dos doentes tratados com belantamab mafodotina 2,5 mg/kg. Os acontecimentos trombocitopénicos de Grau 2 ocorreram em 3% dos doentes, Grau 3 em 9% e Grau 4 em 13%. Os acontecimentos hemorrágicos de Grau 3 ocorreram em 2% dos doentes e não foram notificados acontecimentos de Grau 4 ou 5.

Infeções

Foram notificadas frequentemente infeções das vias respiratórias superiores em todo o programa clínico de belantamab mafodotina e a maioria foi ligeira a moderada (Grau 1 a 3), ocorrendo em 9% dos doentes tratados com belantamab mafodotina 2,5 mg/kg. Não foram notificados acontecimentos adversos graves (SAEs) de infeções das vias respiratórias superiores.

A pneumonia foi a infecção notificada mais frequente em 11% dos doentes tratados com belantamab mafodotina 2,5 mg/kg. A pneumonia foi também o acontecimento adverso grave (SAE) mais frequente, notificada em 7% dos doentes. As infeções com resultado fatal foram principalmente devido a pneumonia (1%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência de sobredosagem em estudos clínicos.

Não existem antídoto específico conhecido para sobredosagem com belantamab mafodotina. Em caso de uma sobredosagem, o doente deve ser monitorizado para quaisquer sinais ou sintomas de acontecimentos adversos e deve ser imediatamente instituído tratamento de suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, código ATC: L01FX15

Mecanismo de ação

Belantamab mafodotina é um anticorpo monoclonal IgG1k humanizado conjugado com um agente citotóxico, maleimidocaproil monometilauristatina F (mcMMAF). Belantamab mafodotina liga-se à superfície da célula BCMA e é rapidamente interiorizado. Uma vez dentro da célula tumoral, o agente citotóxico é libertado interrompendo a rede de microtúbulo, conduzindo à paragem do ciclo celular e apoptose. O anticorpo aumenta o recrutamento e ativação das células imunitárias efetoras, matando as células tumorais através de citotoxicidade celular dependente de anticorpo e fagocitose. A apoptose induzida por belantamab mafodotina é acompanhada por marcadores de morte celular imunogénica, a qual pode contribuir para uma resposta imunitária adaptativa às células tumorais.

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia Cardíaca

Com base na análise da exposição ao QTc, belantamab mafodotina não provoca prolongamento significativo do intervalo QTc (>10 ms) na dose recomendada de 2,5 mg/kg uma vez a cada 3 semanas.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos em doentes com mieloma múltiplo, <1% dos doentes (2/274) testaram positivo para anticorpos anti-belantamab mafodotina após receberem belantamab mafodotina. Um de dois doentes testou positivo para anticorpos neutralizantes anti-belantamab mafodotina.

Eficácia clínica

O estudo 205678 foi um estudo aberto, com dois braços, de Fase II, multicêntrico que avaliou belantamab mafodotina em monoterapia em doentes com mieloma múltiplo que recaíram após tratamento com pelo menos 3 terapêuticas anteriores, e que foram refratários a um agente imunomodulador, um inibidor do proteossoma e um anticorpo anti-CD38 em monoterapia ou em associação. Os doentes foram incluídos se tivessem recebido um transplante autólogo de células estaminais ou fossem considerados inelegíveis para transplante e tivessem doença mensurável pelos critérios do Grupo de Trabalho Internacional sobre o Mieloma (IMWG).

Os doentes foram aleatorizados para receber 2,5 mg/kg (N=97) ou 3,4 mg/kg (N=99) de belantamab mafodotina por perfusão intravenosa a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (ver Tabela 4).

Os dados apresentados em baixo são do coorte de 2,5 mg/kg que recebeu a dose terapêutica recomendada com base na avaliação geral do benefício risco (ver secção 4.2).

Tabela 4: Dados demográficos iniciais e características da doença

Características iniciais		2,5 mg/kg (N=97)
Idade	Mediana (intervalo) Intervalo interquartil	65,0 (39-85) 60-70
Género	Masculino Feminino	51 (53%) 46 (47%)
ECOG inicial	0/1 2	33%, 50%, 17%
Estadio de ISS no rastreio	II III	33 (34%) 42 (43%)
Risco de cit06-08-2020ogenética	Risco alto*	26 (27%)
Número de linhas anteriores	Mediana Intervalo	7 (3-21)
Duração da exposição	Mediana Intervalo	9 semanas (2-75)
Ciclos de tratamento	Mediana Intervalo	3 (1-17)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

ISS= International Staging System

* Fatores citogenéticos de alto risco [positivo para t (4;14), t (14;16), e 17p13del]

O objetivo de eficácia primário foi a taxa de resposta global conforme avaliada pelo Comité de Revisão Independente (IRC) com base nos Critérios Uniformes de Resposta para Mieloma Múltiplo do IMWG (*International Myeloma Working Group*). A tabela 5 fornece os resultados do estudo 205678.

Tabela 5. Eficácia de BLENREP em doentes com mieloma múltiplo no estudo 205678

Resposta clínica	2,5 mg/kg (N=97)
Taxa de resposta global (ORR), % (IC 97,5%)	32% (22, 44)
Resposta completa restrita (sCR), n (%)	2 (2%)
Resposta completa (CR), n (%)	5 (5%)
Resposta parcial muito boa (VGPR), n (%)	11 (11%)
Resposta parcial (PR), n (%)	13 (13%)
Taxa de benefício clínico(CBR)*, % (IC 95%)	36% (26,6; 46,5)
Mediana da duração da resposta em meses (IC 95%)	11 (4,2 a Não atingido)
Probabilidade de Manutenção da Resposta aos 12 Meses (IC 95%)	0,50 (0,29; 0,68)
Mediana de tempo até resposta em meses (IC 95%)	1,5 (1,0; 2,1)
Mediana de tempo até melhor resposta em meses (IC 95%)	2,2 (1,5; 3,6)
Mediana da sobrevivência global (OS) em meses (IC 95%)	13,7 (9,9 a Não atingido)
Probabilidade de sobrevivência aos 12 Meses (IC 95%)	0,57 (0,46; 0,66)

*CBR: sCR+CR+VGPR+PR+Resposta mínima

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com BLENREP em todos os subgrupos da população pediátrica em mieloma múltiplo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A concentração máxima para belantamab mafodotina ocorreu aquando, ou pouco tempo depois, do fim da perfusão enquanto que as concentrações de cys-mcMMAF atingiram o pico ~ 24 horas após a dose. As concentrações médias geométricas de C_{max} e $AUC_{(0-1au)}$ de belantamab mafodotina foram de 43 $\mu\text{g/ml}$ e 4,666 $\mu\text{g.h/ml}$, respetivamente. As concentrações médias geométricas de C_{max} e $AUC_{(0-168h)}$ de cys-mcMMAF foram de 0,90 ng/ml e 84 ng.h/ml , respetivamente.

Distribuição

O volume médio de distribuição de belantamab mafodotina no estado estacionário foi de 10,8 l.

Biotransformação

É expectável que parte do anticorpo monoclonal de belantamab mafodotina sofra proteólise em pequenos péptidos e aminoácidos individuais por enzimas proteolíticas ubíquitas. Cys-mcMMAF apresentou depuração metabólica limitada em estudos de incubação em fração S9 hepática humana.

Interações medicamentosas

Estudos *in vitro* demonstraram que cys-mcMMAF é um substrato do polipeptídeo transportador de aniões orgânicos (OATP)1B1 e OATP1B3, da proteína associada a resistência a múltiplos fármacos

(MRP)1, MRP2, MRP3, da bomba de exportação de sais biliares (BSEP) e um substrato possível da glicoproteína-P (P-gp).

Eliminação

Belantamab mafodotina foi removido lentamente com uma depuração plasmática total de 0,92 l/dia e uma semivida de fase terminal de 12 dias. Ao longo do tempo, a depuração foi reduzida em 28% para 0,67 l/dia com uma semivida de eliminação de 14 dias. As concentrações pré-dose de cys-mcMMAF em cada dose foram tipicamente abaixo do limite de quantificação (0,05 ng/ml).

Num estudo em animais, aproximadamente 83% da dose radioativa de cys-mcMMAF foi excretada nas fezes; a excreção urinária (aproximadamente 13%) foi uma via menor; foi detetado cys-mcMMAF intacto na urina humana, sem evidência de outros metabolitos relacionados com MMAF.

Linearidade/não linearidade

Belantamab mafodotina apresenta farmacocinética proporcional à dose ao longo do intervalo de dose recomendado com uma redução na depuração ao longo do tempo.

Populações especiais

Doentes idosos (≥65 anos de idade)

Não foram realizados estudos formais em doentes idosos. A idade não foi uma covariável significativa nas análises farmacocinéticas populacionais.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos formais em doentes com compromisso renal. A função renal não foi uma covariável significativa nas análises farmacocinéticas populacionais que incluíram doentes com função renal normal e compromisso renal ligeiro ou moderado.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais em doentes com compromisso hepático. A função hepática não foi uma covariável significativa nas análises farmacocinéticas populacionais que incluíram doentes com função hepática normal ou compromisso hepático ligeiro ou moderado.

Peso corporal

O peso corporal foi uma covariável significativa nas análises farmacocinéticas populacionais. Era expectável que o C_{tal} de belantamab mafodotina fosse +10% com um peso corporal de 100 kg (+20% para 130 kg) e -10% com um peso corporal de 55 kg (-20% para 40 kg) em comparação com o doente típico (75 kg).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia animal e/ou farmacologia

Em estudos não-clínicos, os acontecimentos adversos principais (relacionados diretamente com belantamab mafodotina) no rato e macaco, em níveis de exposição $\geq 1,2$ vezes a dose clínica recomendada de 2,5 mg/kg foram enzimas hepáticas elevadas por vezes associadas a necrose hepatocelular a ≥ 10 e ≥ 3 mg/kg, respetivamente, e aumentos nos macrófagos alveolares associados a material eosinofílico nos pulmões a ≥ 3 mg/kg (apenas no rato). A maioria dos acontecimentos em

animais estava relacionada com o conjugado fármaco citotóxico, as alterações histopatológicas observadas nos testes e pulmões, não foram reversíveis em ratos.

A necrose celular única no epitélio da córnea e/ou aumento das mitoses em células epiteliais da córnea foi observada no rato e coelho. Foi observada, em coelhos, inflamação do estroma da córnea correlacionada com opacidade superficial e vascularização. Belantamab mafodotina foi incluído nas células através do corpo por um mecanismo não relacionado com a expressão do recetor BCMA na membrana da célula.

Carcinogénese/mutagénese

Belantamab mafodotina foi genotóxico em testes de rastreio *in vitro* em linfócitos humanos, consistente com o efeito farmacológico da disrupção dos microtúbulos mediada por cys-mcMMAF causando aneuploidia.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade ou genotoxicidade definitiva ou com belantamab mafodotina.

Toxicidade Reprodutiva

Não foram realizados estudos em animais para avaliar os efeitos potenciais de belantamab mafodotina na reprodução ou desenvolvimento. O mecanismo de ação consiste em matar rapidamente as células em divisão o que afetaria o desenvolvimento embrionário que apresenta células em divisão rápida. Existe também um risco potencial de alterações hereditárias via aneuploidia em células germinativas femininas.

Os efeitos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos foram observados em animais em doses \geq 10 mg/kg, que é aproximadamente 4 vezes a exposição à dose clínica. Os folículos anovulatórios luteinizados foram observados em ovários de ratos após 3 doses semanais. Os resultados nos órgãos reprodutores masculinos que foram prejudiciais e progrediram após dose repetida em ratos, incluíram degeneração acentuada/atrofia dos túbulos seminíferos que geralmente não foram revertidos após suspensão da dose.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato de sódio
Ácido cítrico
Trealose di-hidratada
Edetato dissódico
Polissorbato 80

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

4 anos.

Solução reconstituída

A solução reconstituída pode ser conservada até 4 horas à temperatura ambiente (20°C a 25°C) ou conservada no frigorífico (2°C - 8°C) até 4 horas. Não congelar.

Solução diluída

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizada imediatamente, a solução diluída pode ser conservada no frigorífico (2°C - 8°C) até 24 horas antes da administração. Não congelar. Se refrigerada, permitir que a solução diluída se equilibre com a temperatura ambiente antes da administração.

A solução para perfusão diluída pode ser mantida à temperatura ambiente (20°C a 25°C) durante, no máximo, 6 horas (incluindo o tempo de perfusão).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I selado com rolha de borracha de bromobutilo e selo de alumínio com uma cápsula de fecho amovível de plástico contendo 100 mg de pó.

Tamanho da embalagem: 1 frasco para injetáveis

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação da solução para perfusão

BLNREP é um medicamento anticancerígeno citotóxico. Devem ser seguidos os procedimentos de manuseamento apropriados. Utilizar técnica asséptica para a reconstituição e diluição da solução doseada.

A dose recomendada de BLNREP é de 2,5 mg/kg administrada como uma perfusão intravenosa uma vez a cada 3 semanas.

Calcular a dose (mg), volume total (ml) da solução necessária e o número de frascos para injetáveis necessários com base no peso corporal atual do doente (kg).

Reconstituição

1. Retirar o(s) frasco(s) para injetáveis de BLNREP do frigorífico e permitir que permaneça(m) em repouso durante aproximadamente 10 minutos para atingir a temperatura ambiente.
2. Reconstituir cada frasco para injetáveis com 2 ml de água para preparações injetáveis para obter uma concentração de 50 mg/ml. Mexer gentilmente o frasco para injetáveis para ajudar na dissolução. Não agitar.
3. Inspeccionar visualmente a solução reconstituída para deteção de partículas em suspensão e descoloração. A solução reconstituída deve apresentar-se como um líquido claro a opalescente, incolor a amarelo a castanho. Rejeitar o frasco para injetáveis reconstituído se forem observadas partículas estranhas em suspensão que não sejam partículas proteicas translúcidas a brancas.

Instruções para diluição para Utilização Intravenosa

1. Retirar o volume necessário de cada frasco para injetáveis para a dose calculada.

2. Adicionar a quantidade necessária de BLENREP ao saco de perfusão contendo 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Misturar a solução diluída através de inversão suave. A concentração final da solução diluída deve ser entre 0,2 mg/ml a 2 mg/ml. NÃO AGITAR.
3. Rejeitar qualquer solução reconstituída de BLENREP não utilizada, restante no frasco para injetáveis.

Se a solução diluída não for utilizada imediatamente, esta pode ser conservada no frigorífico (2°C – 8°C) até 24 horas antes da administração. Se refrigerada, permitir que a solução diluída se equilibre com a temperatura ambiente antes da administração. A solução diluída pode ser mantida à temperatura ambiente (20°C a 25°C) durante, no máximo, 6 horas (incluindo o tempo de perfusão).

Instruções de Administração

1. Administrar a solução diluída através de perfusão intravenosa ao longo de, no mínimo, 30 minutos utilizando um sistema de perfusão feito de cloreto de polivinil ou poliolefina.
2. Não é necessária a filtração da solução diluída. No entanto, se a solução diluída for filtrada é recomendado um filtro baseado em polietersulfona (PES).

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1474/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 de agosto de 2020

Data da última renovação: 29 de junho de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• **Medidas adicionais de minimização do risco**

O programa educacional destina-se a ajudar hematologistas/oncologistas, oftalmologistas e doentes a compreenderem os riscos para a córnea associados a belantamab mafodotina, para que os resultados do

exame da córnea e/ou as alterações visuais possam ser prontamente identificados e geridos de acordo com a informação do medicamento.

Antes do lançamento de BLENREP (belantamab mafodotina) em cada Estado Membro, o TAIM tem de concordar com a Autoridade Nacional Competente sobre o conteúdo e o formato dos materiais educacionais, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O TAIM deve garantir que em cada Estado Membro em que BLENREP (belantamab mafodotina) é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/cuidadores que se espera que prescrevam, dispensem ou recebam BLENREP (belantamab mafodotina) têm acesso/recebem os seguintes materiais educacionais que serão divulgados por organismos profissionais consistindo no seguinte:

- Materiais educacionais para profissionais de Saúde (inclui hematologistas/oncologistas/ofthalmologistas):
 - Guias de reações adversas da córnea
 - Folha de rastreio oftalmológico
- Materiais educacionais para o doente
 - Guias de reações adversas da córnea
 - Cartões de bolso dos colírios para o doente e para a farmácia
- Resumo das características do Medicamento (RCM) e Folheto Informativo (FI)

Elementos chave a incluir

Guias de reações adversas da córnea para os profissionais de saúde

Os guias de reações adversas da córnea dos profissionais de saúde irão conter a seguinte informação chave:

Informação relevante sobre o problema de segurança queratopatia ou alterações epiteliais tipo microquisto no epitélio da córnea:

- Informar os doentes de que podem ocorrer reações adversas da córnea durante o tratamento.
- Doentes com antecedentes de olhos secos estão mais propensos a desenvolver alterações no epitélio da córnea.

Detalhes de como minimizar o problema de segurança abordado através das medidas adicionais de minimização do risco através de monitorização apropriada:

- Os exames oftalmológicos, incluindo avaliação da acuidade visual e exame com lâmpada de fenda, devem ser realizados inicialmente, antes do tratamento subsequente de 3 ciclos e durante o tratamento conforme indicado clinicamente.
- Doentes com queratopatia com ou sem alterações na acuidade visual podem necessitar de alterar a dose (atraso e/ou redução) ou descontinuar o tratamento com base na gravidade dos resultados.
- Salientar a necessidade de consultar o RCM.

Mensagens chave a transmitir durante o aconselhamento ao doente:

- Os doentes devem ser aconselhados a administrar lágrimas artificiais sem conservantes, pelo menos, 4 vezes por dia durante o tratamento.
- Os doentes devem evitar utilizar lentes de contacto até ao fim do tratamento.
- Os doentes devem consultar o seu hematologista/oncologista se ocorrerem reações adversas da córnea.

- Os doentes que notifiquem sintomas da córnea devem ser encaminhados para um oftalmologista.
- Os doentes devem ser aconselhados a ter cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

Material de formação dos profissionais de saúde:

Anatomia e fisiologia do olho:

- São fornecidas e revistas imagens do olho.
- A queratopatia é caracterizada com base nos resultados dos exames e nos resultados notificados pelos doentes.

Descrição dos exames oculares:

- A utilização de exames com lâmpada de fenda fornece informação detalhada sobre as estruturas anatómicas do olho. Podem ajudar a detetar várias condições, incluindo queratopatia ou alterações epiteliais tipo microquistos no epitélio da córnea (conforme observado no exame oftalmológico).
- A descrição da acuidade visual fornece uma medida da capacidade do sistema visual para discernir as distinções específicas no ambiente visual.
- A melhor acuidade visual corrigida (BCVA) refere-se à acuidade visual obtida com correção (tal como óculos), conforme medida com base na tabela padrão de Acuidade Visual de Snellen, monocularmente e binocularmente
- Resumo das pontuações de acuidade visual (20/20 vs. <20/20) e como uma pontuação inferior a 20/20 pode ser corrigida e controlada pelos doentes.

Folha de rastreio oftalmológico:

- Inclui informação importante relacionada com as reações adversas da córnea associadas a belantamab mafodotina, gestão de acontecimentos adversos e instruções para facilitar a comunicação para os doentes entre prescritores e oftalmologistas.

Guias de reações adversas da córnea para doentes

Os guias de reações adversas da córnea para doentes irão conter a seguinte informação chave:

- Podem ocorrer reações adversas da córnea durante o tratamento. Doentes com antecedentes de olhos secos estão mais propensos a desenvolver alterações no epitélio da córnea.
- Os exames oftalmológicos, incluindo avaliação da acuidade visual e exame com lâmpada de fenda, devem ser realizados inicialmente, antes do tratamento subsequente de 3 ciclos e durante o tratamento conforme indicado clinicamente.
- Doentes com queratopatia com ou sem alterações na acuidade visual podem necessitar de alterar a dose (atraso e/ou redução) ou descontinuar o tratamento com base na gravidade dos resultados
- Informe o seu hematologista/oncologista sobre quaisquer antecedentes de problemas visuais ou oculares.
- Consulte o FI.

Descrição dos sinais e sintomas do risco de queratopatia:

- Se tiver alterações na sua visão durante o tratamento com belantamab mafodotina, contacte o seu hematologista/oncologista. Os sintomas incluem o seguinte:
 - vermelhidão, secura, prurido, sensação de ardor, ou sensação de areia nos olhos;
 - sensibilidade à luz;
 - visão turva;
 - dor nos olhos;

- lacrimação excessiva dos olhos.
- Se tiver alterações na visão ou nos olhos após o início do tratamento (alterações melhoraram, persistiram ou pioraram desde a última consulta), contacte o seu hematologista/oncologista.
- O seu profissional de saúde vai pedir-lhe para utilizar colírios chamados de lágrimas artificiais sem conservantes durante o tratamento. Administrar conforme indicado.

Cartão de bolso dos colírios para o doente:

- O cartão de bolso do doente indica que o doente está a ser tratado com belantamab mafodotina e contém informações de contacto importantes para o hematologista/oncologista e oftalmologista.
- Apresentar aos profissionais de saúde durante consultas de acompanhamento.

Cartão de bolso dos colírios para a farmácia:

- Os doentes devem apresentar o cartão de bolso da farmácia ao farmacêutico para encontrar os colírios de lágrimas artificiais sem conservantes que deve utilizar, conforme indicado.

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a (4) do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Por forma a confirmar a eficácia e segurança de BLENREP em doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída/refratário, que tenham recebido, pelo menos, quatro terapêuticas anteriores e cuja doença seja refratária a, pelo menos, um inibidor do proteossoma, um agente imunomodulador, e um anticorpo monoclonal anti-CD38 e que tenham demonstrado progressão da doença na última terapêutica, o Titular da AIM deve submeter os resultados do estudo DREAM-2 (205678) que investiga a eficácia de belantamab mafodotina em doentes com mieloma múltiplo que receberam 3 ou mais linhas anteriores de tratamento, são refratários a um inibidor do proteossoma e um agente imunomodulador e nos quais um anticorpo anti-CD38 não resultou.	Fevereiro 2023
Por forma a confirmar a eficácia e segurança de BLENREP em doentes adultos com mieloma múltiplo, que tenham recebido, pelo menos, quatro terapêuticas anteriores e cuja doença seja refratária a, pelo menos, um inibidor do proteossoma, um agente imunomodulador, e um anticorpo monoclonal anti-CD38 e que tenham demonstrado progressão da doença na última terapêutica, o Titular da AIM deve submeter os resultados finais do estudo DREAM-3 (207495), que compara a eficácia de belantamab mafodotina vs pomalidomida mais uma dose baixa de dexametasona (pom/dex) em doentes com mieloma múltiplo em recaída/refratário.	Julho de 2024

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

BLNREP 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
belantamab mafodotina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de belantamab mafodotina (50 mg/ml após a reconstituição)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: citrato de sódio, ácido cítrico, trealose di-hidratada, edetato disódico, polissorbato 80.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão.

1 frasco para injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para perfusão intravenosa após reconstituição e diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para utilização única.

Carregar aqui para abrir.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico: manusear com cuidado

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1474/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

BLNREP 100 mg pó para concentrado
belantamab mafodotina
IV
citotóxico

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg

6. OUTROS

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

BLNREP 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão belantamab mafodotina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é BLNREP e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado BLNREP
3. Como é administrado BLNREP
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar BLNREP
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é BLNREP e para que é utilizado

BLNREP contém a substância ativa **belantamab mafodotina**, um *anticorpo monoclonal* ligado a uma substância anticancerígena que consegue matar células do mieloma múltiplo. O anticorpo monoclonal é uma proteína concebida para encontrar as células cancerígenas do mieloma múltiplo no seu corpo e ligar-se a elas.

Uma vez ligada às células cancerígenas, a substância anticancerígena é libertada e mata as células cancerígenas.

BLNREP é utilizado para tratar adultos com cancro da medula óssea chamado mieloma múltiplo.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado BLNREP

Não lhe deve ser administrado BLNREP:

- se tem alergia a belantamab mafodotina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

→ Fale com o seu médico se acha que isto se aplica a si.

Advertências e precauções

Problemas nos olhos

BLNREP pode causar olhos secos, visão turva ou outros problemas nos olhos.

Deve ser submetido a um exame aos olhos feito por um oftalmologista antes de iniciar o tratamento e durante as três doses seguintes de BLNREP. O seu médico pode pedir testes adicionais aos olhos durante o tratamento com BLNREP. Mesmo que a sua visão pareça boa, é importante que faça exames aos seus olhos durante o tratamento com BLNREP, porque algumas alterações podem acontecer sem sintomas e podem ser vistas apenas num exame oftalmológico.

→ **Não utilize lentes de contacto** durante o tratamento.

O seu médico irá pedir-lhe para utilizar um colírio chamado *lágrimas artificiais sem conservantes*, pelo menos 4 vezes por dia, durante o tratamento para humedecer e lubrificar os seus olhos. Deve aplicá-lo conforme indicado.

Se notar alterações na sua visão, o seu médico poderá suspender o tratamento com BLENREP ou ajustar a dose ou pedir-lhe para consultar um oftalmologista. O seu médico pode decidir parar o tratamento com BLENREP.

→ **Contacte o seu médico** se tiver visão turva ou outros problemas nos olhos.

Nódos negros e sangramento anormais

BLENREP pode diminuir o número de células sanguíneas chamadas *plaquetas*, que ajudam o seu sangue a coagular.

Os sintomas de plaquetas baixas (*trombocitopenia*) incluem:

- contusões anormais sob a pele,
- sangramento durante mais tempo do que o habitual após um teste,
- sangramento do nariz ou das gengivas ou sangramento mais grave.

O seu médico irá pedir-lhe para fazer uma análise ao sangue antes de iniciar o tratamento, e regularmente durante o tratamento com BLENREP, para verificar se os seus níveis de plaquetas estão normais.

→ **Informe o seu médico** se desenvolver contusões ou sangramento anormais, ou quaisquer sintomas que o preocupem.

Reações relacionadas com a perfusão

BLENREP é administrado gota-a-gota (*perfusão*) numa veia. Algumas pessoas que recebem perfusões desenvolvem *reações relacionadas com a perfusão*.

→ Ver “Reações relacionadas com a perfusão” na Secção 4.

Se já teve anteriormente uma reação a uma perfusão de BLENREP, ou a qualquer outro medicamento:

→ **Informe o seu médico ou enfermeiro** antes de receber outra perfusão.

Problemas nos pulmões (Pneumonite)

Ocorreu inflamação pulmonar grave e potencialmente fatal em algumas pessoas que receberam BLENREP.

Possíveis sintomas de inflamação pulmonar incluem:

- Dispneia
- Dor no peito
- Surgimento ou agravamento da tosse

O seu médico pode decidir suspender ou parar o tratamento com BLENREP se tiver estes sintomas.

→ **Informe o seu médico** se desenvolver quaisquer problemas pulmonares ou quaisquer sintomas relacionados com a respiração que o preocupem.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não se destina a ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade.

Outros medicamentos e BLENREP

- Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar:

- Consulte o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento.

Se é uma mulher que poderia engravidar:

- O seu médico irá pedir-lhe para fazer um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com BLENREP.
- Tem de utilizar **contraceção** eficaz durante o tratamento e durante 4 meses após a sua última dose de BLENREP.

As mulheres tratadas com este medicamento que desejam ter filhos são aconselhadas a procurar orientação sobre fertilidade e a considerar opções para congelar óvulos/embriões antes do tratamento.

Se é um homem que poderia ser pai:

- Tem de utilizar **contraceção** eficaz durante o tratamento e durante 6 meses após a sua última dose de BLENREP.

Os homens tratados com este medicamento são aconselhados a congelar e armazenar amostras de esperma antes do tratamento.

Amamentação

Não deve amamentar durante o tratamento e durante 3 meses após a sua última dose de BLENREP. Não se sabe se este medicamento passa para o leite materno. Fale com o seu médico sobre isto.

Condução de veículos e utilização de máquinas

BLENREP pode causar problemas de visão que podem afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

- Não conduza nem utilize máquinas a menos que tenha a certeza de que a sua visão não foi afetada. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

BLENREP contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 100 mg de dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como é administrado BLENREP

O seu médico decidirá qual a dose correta de BLENREP. A dose é calculada com base no seu peso corporal.

A dose recomendada é de 2,5 mg de BLENREP por quilograma do seu peso corporal. É administrado pelo seu médico ou enfermeiro gota-a-gota numa veia (*perfusão intravenosa*) de três em três semanas.

Antes da sua perfusão, deve aplicar um colírio lubrificante e humedecedor (lágrimas artificiais sem conservantes). Deve continuar a utilizar o colírio pelo menos 4 vezes por dia enquanto estiver a receber o tratamento com BLENREP.

Se lhe for administrado mais BLENREP do que deveria

Este medicamento será administrado pelo seu médico ou enfermeiro. No caso improvável de lhe ser administrado mais do que deveria (uma sobredosagem), o seu médico irá verificar se tem efeitos indesejáveis.

Caso falhe uma dose BLENREP

É muito importante que vá a todas as suas consultas, para assegurar que o seu tratamento funciona. Se perder uma consulta, marque outra o mais rapidamente possível.

- Contacte o seu médico ou hospital o mais rapidamente possível para reagendar a sua consulta.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações relacionadas com a perfusão

Algumas pessoas podem ter reações do tipo alérgico quando recebem uma perfusão. Estas desenvolvem-se, geralmente, no espaço de minutos ou horas, mas podem desenvolver-se até 24 horas após o tratamento.

Os sintomas incluem:

- afrontamentos
- arrepios
- febre
- dificuldade em respirar
- batimento cardíaco rápido
- queda da tensão arterial.

- Procure imediatamente ajuda médica se pensa que pode estar a ter uma reação.

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico ou enfermeiro se detetar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- problemas nos olhos, incluindo afeção da córnea do olho (*queratopatia*), visão turva, e olhos secos.
→ Leia a informação em “Problemas nos olhos” na Secção 2 deste folheto.
- número baixo de um tipo de células sanguíneas chamadas plaquetas, que ajudam a coagular o sangue (*trombocitopenia*), causando contusões e sangramento anormal
→ Leia a informação em “Contusões e sangramento anormais” na Secção 2 deste folheto.
- infeção dos pulmões (*pneumonia*)
- febre
- número baixo de glóbulos vermelhos que transportam o oxigénio no sangue (*anemia*), causando fraqueza e fadiga.
- número baixo de glóbulos brancos no sangue (*linfopenia, leucopenia, neutropenia*).
- níveis sanguíneos anormais de enzimas, indicando problemas no fígado (*aspartato aminotransferase, gama-glutamyltransferase*).
- náuseas

- sensação de cansaço (*fadiga*)
- diarreia

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- resfriado ou sintomas do tipo resfriado, tais como tosse, nariz com corrimento ou dor de garganta.
- vômitos
- níveis de creatina fosfoquinase anormais
- sensibilidade à luz (fotofobia)
- irritação nos olhos
- urina espumosa ou de aparência borbulhante indicando um nível elevado de proteína na sua urina (*albuminúria*)

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- feridas nos olhos, possivelmente com infecção (*queratite ulcerosa e infecciosa*)

Desconhecido: não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis

- Inflamação dos pulmões (*pneumonite*)
- diminuição da sensibilidade da córnea do olho (*hipoestesia da córnea*)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar BLENREP

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição BLENREP

A substância ativa é belantamab mafodotina. Um frasco para injetáveis de pó contém 100 mg de belantamab mafodotina. Após reconstituição, a solução contém 50 mg de belantamab mafodotina por ml.

Os outros componentes são citrato de sódio, ácido cítrico, trealose di-hidratada, edetato disódico e polissorbato 80 (ver secção 2 “BLENREP contém sódio”).

Qual o aspeto de BLENREP e conteúdo da embalagem

BLENREP apresenta-se como um pó branco a amarelo num frasco para injetáveis de vidro com uma rolha de borracha e uma cápsula de fecho amovível de plástico. Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAA}><{mês de AAA}>.

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções passo a passo para utilização e manuseamento, reconstituição e administração

O nome comercial e o número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registados na ficha do doente.

Preparação da solução para perfusão

BLENREP é um medicamento anticancerígeno citotóxico. Devem ser seguidos procedimentos de manuseamento apropriados. Utilizar técnica assética para a reconstituição e diluição da solução doseada.

A dose recomendada de BLENREP é de 2,5 mg/kg administrados por perfusão intravenosa uma vez de três em três semanas.

Calcular a dose (mg), volume total (ml) da solução precisa e o número de frascos para injetáveis necessário com base no peso corporal atual do doente (kg).

Reconstituição

1. Retirar o(s) frasco(s) para injetáveis de BLENREP do frigorífico e permitir que permaneça(m) em repouso durante aproximadamente 10 minutos para atingir a temperatura ambiente.
2. Reconstituir cada frasco para injetáveis com 2 ml de água para preparações injetáveis para obter uma concentração de 50 mg/ml. Mexer gentilmente o frasco para injetáveis para ajudar na dissolução. Não agitar.
3. Inspeccionar visualmente a solução reconstituída para deteção de partículas em suspensão e descoloração. A solução reconstituída deve apresentar-se como um líquido claro a opalescente, incolor a amarelo a castanho. Rejeitar o frasco para injetáveis reconstituído se forem observadas partículas estranhas em suspensão que não sejam partículas proteicas translúcidas a brancas.

Instruções para diluição para Utilização Intravenosa

1. Retirar o volume necessário de cada frasco para injetáveis para a dose calculada.
2. Adicionar a quantidade necessária de BLENREP ao saco de perfusão contendo 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Misturar a solução diluída através de inversão suave. A concentração final da solução diluída deve ser entre 0,2 mg/ml a 2 mg/ml. NÃO AGITAR.
3. Rejeitar qualquer solução reconstituída de BLENREP não utilizada restante no frasco para injetáveis.

Se a solução diluída não for utilizada imediatamente, esta pode ser conservada no frigorífico (2°C - 8°C) até 24 horas antes da administração. Se refrigerada, permitir que a solução diluída se equilibre com a temperatura ambiente antes da administração. A solução diluída pode ser mantida à temperatura ambiente (20°C a 25°C) durante, no máximo, 6 horas (incluindo o tempo de perfusão).

Instruções de Administração

1. Administrar a solução diluída através de perfusão intravenosa ao longo de, no mínimo, 30 minutos utilizando um sistema de perfusão feito de cloreto de polivinil ou poliolefina.
2. Não é necessária a filtração da solução diluída. No entanto, se a solução diluída for filtrada é recomendado um filtro baseado em polietersulfona (PES).

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Anexo iv
Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Medicamento já não autorizado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para belantamab mafodotina, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Tendo em atenção os dados disponíveis sobre as alterações no plexo nervoso sub-basal da córnea e a diminuição da sensibilidade da córnea a partir da literatura, os relatos espontâneos incluindo relação temporal e de dose evidente, um “*de-challenge*” positivo e perante um mecanismo de ação plausível, o Relator do PRAC considera que a relação causal entre belantamab mafodotina e as alterações no plexo nervoso sub-basal da córnea e a diminuição da sensibilidade da córnea é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O Relator do PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contém belantamab mafodotina devem ser alterada em conformidade.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a belantamab mafodotina, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) belantamab mafodotina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.

Medicamento já não autorizado