

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BLNREP 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere conține belantamab mafodotin 100 mg.

Soluția obținută după reconstituire conține belantamab mafodotin 50 mg per ml.

Belantamab mafodotin este un conjugat anticorp-medicament ce conține belantamab, un anticorp monoclonal IgG1k umanizat, afucozilat, ce vizează antigenul de maturare a limfocitelor B (*B cell maturation antigen*, BCMA), produs prin tehnologia ADN recombinant pe o linie de celule de origine mamiferă (ovar de hamster chinezesc) și conjugat cu maleimidocaproil monometil auristatin F (mcMMAF).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulbere liofilizată de culoare albă până la galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

BLNREP este indicat în monoterapie pentru tratamentul mielomului multiplu la pacienți adulți, cărora li s-au administrat cel puțin patru tratamente anterioare, a căror boală este refractară la cel puțin un inhibitor de proteazom, un agent imunomodulator și un anticorp monoclonal anti-CD38 și care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu BLNREP trebuie inițiat și monitorizat de medici cu experiență în tratamentul mielomului multiplu.

Asistență medicală suportivă recomandată

Pacienților trebuie să li se efectueze un examen oftalmologic (incluzând determinarea acuității vizuale și biomicroscopie) de către un specialist în oftalmologie la momentul inițial, înainte de cele 3 cicluri de tratament consecutive și după cum este indicat clinic pe parcursul tratamentului (vezi pct. 4.4).

Medicii vor sfătui pacienții să-și administreze lacrimi artificiale fără conservanți de minimum 4 ori pe zi începând din prima zi de perfuzie și până la finalizarea tratamentului, ca măsură pentru ameliorarea simptomelor corneene (vezi pct. 4.4).

În cazul pacienților cu simptome de xeroftalmie se pot lua în considerare și alte terapii în funcție de recomandările medicului oftalmolog.

Doze

Doza recomandată de BLENREP este de 2,5 mg/kg, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă o dată la interval de 3 săptămâni.

Se recomandă ca tratamentul să fie continuat până la progresia bolii sau apariția toxicităților inacceptabile (vezi pct. 4.4).

Modificări ale dozei

Recomandările privind modificarea dozelor în caz de reacții adverse la nivelul corneei sunt furnizate în tabelul 1. În tabelul 2 sunt prezentate modificările recomandate ale dozelor pentru alte reacții adverse.

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse corneene

Reacțiile adverse corneene pot include anomalii depistate la examenul oftalmologic și/sau modificări ale acuității vizuale (vezi pct. 4.4 și 4.8). Medicul curant trebuie să analizeze rezultatele examenului oftalmologic efectuat pacientului înainte de administrarea tratamentului și să stabilească doza de BLENREP pe baza celei mai severe reacții menționate în raport pentru ochiul cel mai sever afectat, deoarece este posibil să nu fie afectați în aceeași măsură ambii ochi (tabelul 1).

În timpul examenului oftalmologic, medicul specialist trebuie să evalueze următoarele:

- Modificările la nivelul corneei și scăderea acuității vizuale cu cea mai bună corecție optică (BCVA).
- Dacă se observă o scădere a BCVA, trebuie determinată relația dintre rezultatele examinării corneei și administrarea de BLENREP.
- Rezultatele cu cel mai înalt grad de severitate ale acestor examinări și ale determinării BCVA trebuie raportate medicului curant.

Tabelul 1. Modificări ale dozei pentru reacții adverse corneene

Categoria de severitate^a	Rezultatele examenului oftalmologic	Modificări recomandate ale dozei
Ușoară	<i>Rezultat(e) al(e) examinării corneei</i> Keratopatie superficială ușoară ^b <i>Modificare a BCVA</i> Scădere a acuității vizuale cu 1 linie față de inițial pe optotipul Snellen	Se continuă tratamentul în doza administrată curent.
Moderată	<i>Rezultat(e) al(e) examinării corneei</i> Keratopatie superficială moderată ^c <i>Modificare a BCVA</i> Scădere a acuității vizuale cu 2 sau 3 linii (și acuitate vizuală Snellen nu mai redusă de 20/200)	Se întrerupe tratamentul până la ameliorarea rezultatelor examinării și a BCVA la un grad de severitate ușoară sau mai mic. Se va lua în considerare reluarea tratamentului cu o doză redusă de 1,9 mg/kg.

Severă	<i>Rezultat(e) al(e) examinării corneei</i> Keratopatie superficială severă ^d Defect epitelial cornean ^e <i>Modificare a BCVA</i> Scădere a acuității vizuale cu mai mult de 3 linii față de inițial pe optotipul Snellen	Se întrerupe tratamentul până la ameliorarea rezultatelor examinării și a BCVA la un grad de severitate ușoară sau mai mic. Dacă simptomele se agravează și nu răspund la tratamentul corespunzător, se va lua în considerare întreruperea tratamentului.
---------------	---	--

^a Categoria de severitate este definită pe baza ochiului cel mai sever afectat, deoarece este posibil să nu fie afectați în aceeași măsură ambii ochi.

^b Keratopatie superficială ușoară (agravare documentată față de inițial), cu sau fără simptome asociate.

^c Keratopatia superficială moderată – asociată sau nu cu apariția de depozite sporadice cu aspect microchistic, opacitate corneană subepitelială (periferică) sau apariția unei opacități periferice noi la nivelul stromei corneene.

^d Keratopatia superficială severă – asociată sau nu cu apariția de depozite microchistice difuze în zona centrală a corneei, opacitate corneană subepitelială (centrală) sau apariția unei opacități centrale noi la nivelul stromei corneene.

^e Un defect epitelial cornean poate duce la apariția ulcerelor corneene. Acestea trebuie tratate imediat, după cum este indicat clinic, de către un medic specialist oftalmolog.

Tabelul 2. Modificări ale dozei pentru alte reacții adverse

Reacție adversă	Severitate	Modificări recomandate ale dozei
Trombocitopenie (vezi pct. 4.4).	Gradul 2-3: Număr de trombocite între 25 000 și 75 000/microlitru	Se va lua în considerare întreruperea tratamentului cu BLENREP și/sau reducerea dozei de BLENREP la 1,9 mg/kg.
	Gradul 4: Număr de trombocite sub 25 000/microlitru	Se va întrerupe tratamentul cu BLENREP până la revenirea numărului de trombocite la sau sub gradul 3. Se va lua în considerare reluarea tratamentului cu o doză redusă de 1,9 mg/kg.
Reacții legate de perfuzie (vezi pct. 4.4).	Gradul 2 (moderată)	Se va întrerupe perfuzia și se va administra tratament de susținere. După remiterea simptomelor, se va relua tratamentul, reducându-se rata de perfuzare cu minimum 50%.
	Gradul 3 sau 4 (severă)	Se va întrerupe perfuzia și se va administra tratament de susținere. După remiterea simptomelor, se va relua tratamentul reducându-se rata de perfuzare cu minimum 50%. În cazul apariției unei reacții asociate perfuziei de tip anafilactic sau care pune viața în pericol, se va întrerupe definitiv tratamentul în perfuzie și se va institui tratamentul de urgență adecvat.

Reacțiile adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (RFG ≥ 30 ml/min). Nu există date suficiente provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă pentru a se putea face recomandări cu privire la doze (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (valori ale bilirubinemiei mai mari decât LSVN până la cel mult de $1,5 \times$ LSVN sau valori serice ale aspartat transaminazei [AST] mai mari decât LSVN). Nu există suficiente date de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și niciun fel de date privind utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă pentru a se putea face recomandări cu privire la doze (vezi pct. 5.2).

Greutate corporală

BLENREP nu a fost studiat la pacienți cu greutatea corporală < 40 kg sau > 130 kg (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea BLENREP la copii și la adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

BLENREP este destinat administrării intravenoase.

BLENREP trebuie reconstituit și diluat de către un profesionist din domeniul sănătății înainte de a fi administrat sub formă de perfuzie intravenoasă. BLENREP trebuie perfuzat pe parcursul a cel puțin 30 de minute (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacțiile adverse corneene

Au fost raportate reacții adverse la nivelul corneei în asociere cu utilizarea BLENREP. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost keratopatiile sau modificările cu aspect microchistic ale epitelului cornean (depistate la examenul oftalmologic) asociate sau nu cu modificări ale acuității vizuale, vedere încețoșată și simptome de xeroftalmie. Pacienții cu xeroftalmie în antecedente au fost mai susceptibili la apariția modificărilor epitelului cornean. Modificările de acuitate vizuală pot genera dificultăți în conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor (vezi pct. 4.7).

Examinările oftalmologice, incluzând determinarea acuității vizuale și biomicroscopia, trebuie efectuate la momentul inițial, înainte de cele 3 cicluri de tratament consecutive și după cum este indicat clinic pe parcursul tratamentului. Pacienții trebuie sfătuiți să-și administreze lacrimi artificiale fără conservanți de minimum 4 ori pe zi pe durata tratamentului (vezi pct. 4.2). Pacienții trebuie să evite să poarte lentile de contact până la sfârșitul tratamentului.

La pacienții care dezvoltă keratopatii asociate sau nu cu modificări ale acuității vizuale poate fi necesară ajustarea dozei (amânarea administrării și/sau reducerea dozei) sau întreruperea tratamentului, în funcție de severitatea anomaliilor depistate (vezi tabelul 1).

Au fost raportate cazuri cu modificări ale plexului nervos sub-bazal al corneei (de exemplu, fragmentarea fibrelor nervoase și pierderea fibrelor nervoase) ducând la hipoestezie la nivelul corneei și cazuri de ulcer cornean (keratită ulcerativă sau infecțioasă) (vezi pct. 4.8). Ulcerele corneene trebuie tratate imediat după cum este indicat clinic de către un medic specialist oftalmolog. Tratamentul cu BLENREP trebuie întrerupt până la vindecarea ulcerului cornean (vezi tabelul 1).

Trombocitopenie

În studiul 205678 au fost frecvent raportate evenimente trombocitopenice (trombocitopenie și scădere a numărului de trombocite). Trombocitopenia poate determina episoade de sângerare gravă, inclusiv hemoragie gastro-intestinală sau intracraniană.

Valorile hemoleucogramei trebuie verificate inițial și apoi monitorizate pe durata tratamentului, după cum este indicat din punct de vedere clinic. Pacienții care manifestă trombocitopenie de gradul 3 sau 4 sau cei care urmează concomitent tratament anticoagulant pot necesita o monitorizare mai frecventă și trebuie abordați din punct de vedere terapeutic prin amânarea administrării dozelor sau reducerea acestora (vezi tabelul 2). Trebuie inițiat tratamentul de susținere (de exemplu, transfuzie de masă trombocitară) adecvat, conform practicilor medicale standard.

Reacții legate de administrarea în perfuzie

Au fost raportate reacții legate de perfuzie (RLP) atunci când s-a administrat BLENREP. Majoritatea RLP au fost de gradul 1-2 și s-au remis în cursul aceleiași zile (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul administrării apare o reacție legată de perfuzie de gradul 2 sau mai severă, se va reduce rata de perfuzare sau se va întrerupe perfuzia, în funcție de gradul severității simptomelor. Se va institui tratamentul medical adecvat și, dacă starea pacientului se stabilizează, se va reîncepe administrarea în perfuzie la o rată de perfuzare mai lentă. Dacă apar RLP de gradul 2 sau mai severe, se va administra premedicație înaintea perfuziilor ulterioare (vezi tabelul 2).

Pneumonită

Au fost observate cazuri de pneumonită din raportările spontane și din programele de tip tratament de ultima instanță pentru un grup definit de pacienți, inclusiv evenimente letale, atunci când s-a administrat BLENREP. Trebuie efectuată evaluarea pacienților cu simptome pulmonare noi sau care se agravează inexplicabil (de exemplu tuse, dispnee) pentru a exclude o posibilă pneumonită. În caz de suspiciune de pneumonită de grad 3 sau mai mare, BLENREP trebuie întrerupt. Dacă pneumonita de gradul 3 sau mai mare este confirmată, trebuie inițiat un tratament adecvat. BLENREP trebuie reluat numai după o evaluare a beneficiului și a riscului.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiecare doză de 100 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii oficiale privind interacțiunile dintre belantamab mafodotin și alte medicamente. Pe baza datelor disponibile din studiile clinice și *in vitro*, belantamab mafodotin se corelează cu un risc scăzut de interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice cu alte medicamente (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil/contracepția la bărbați și femei

Femei

Înainte de inițierea terapiei cu BLENREP trebuie determinată prezența sarcinii la femeile cu potențial fertil.

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode de contracepție eficiente pe parcursul tratamentului cu BLENREP și timp de încă 4 luni după administrarea ultimei doze.

Bărbați

Bărbații ale căror partenere sunt femei cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode de contracepție eficiente pe parcursul tratamentului cu BLENREP și timp de încă 6 luni după administrarea ultimei doze.

Sarcină

Nu există date provenite din utilizarea BLENREP la femeile gravide.

Având în vedere mecanismul de acțiune al componentei citotoxice monometil auristatin F (MMAF), belantamab mafodotin poate avea efecte nocive asupra embrionului și fătului atunci când este administrat la femeile gravide (vezi pct. 5.3). Se știe că imunoglobulina G umană (IgG) traversează bariera placentară; prin urmare, există potențialul de transmitere a belantamab mafodotin de la mamă la fătul în dezvoltare (vezi pct. 5.3).

BLENREP nu trebuie administrat pe durata sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul pentru mamă depășește riscurile potențiale pentru făt. Dacă o femeie gravidă are nevoie de tratament, trebuie să fie informată în mod clar despre riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă belantamab mafodotin se excretă în laptele uman. A fost detectată prezența în cantități mici a imunoglobulinei G (IgG) în laptele uman. Întrucât belantamab mafodotin este un anticorp monoclonal tip IgG umanizat și având în vedere mecanismul său de acțiune, acesta poate cauza reacții adverse grave la copiii alăptați. Femeile trebuie sfătuite să întrerupă alăptarea înainte de inițierea tratamentului cu BLENREP și pe o perioadă de încă 3 luni după administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Pe baza rezultatelor obținute la animale și a mecanismului său de acțiune, belantamab mafodotin poate afecta fertilitatea la femeile și bărbații cu potențial reproducător (vezi pct. 5.3).

Prin urmare, femeile cu potențial fertil care ar putea dori să aibă copii în viitor trebuie consiliate anterior terapiei cu privire la opțiunea crioconservării ovocitelor înainte de tratament. Bărbații tratați cu acest medicament sunt sfătuiți să furnizeze înainte de tratament probe de spermă care să fie crioconservate și păstrate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

BLENREP are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.4 și 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje, deoarece BLENREP le poate afecta vederea.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța BLENREP a fost evaluată la 95 de pacienți cărora li s-a administrat BLENREP în doză de 2,5 mg/kg în cadrul studiului 205678. Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 30\%$) au fost keratopatia (71%) și trombocitopenia (38%). Reacțiile adverse grave cel mai frecvent raportate au fost pneumonia (7%), pirexia (7%) și RLP (3%). Întreruperea permanentă a tratamentului din cauza unei reacții adverse a fost înregistrată la 9% dintre pacienții cărora li s-a administrat BLENREP, 3% dintre cazurile de întrerupere fiind corelate cu reacții adverse oculare.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

În tabelul 3 sunt prezentate rezumativ reacțiile adverse asociate cu administrarea medicamentului care au survenit la pacienții tratați cu doza recomandată de BLENREP de 2,5 mg/kg o dată la interval de 3 săptămâni.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, acolo unde este relevant, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3. Reacții adverse raportate la pacienții cu mielom multiplu tratați cu BLENREP

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse ^a	Frecvența	Incidența (%)	
			Orice grad	Gradul 3-4
Infecții și infestări	Pneumonie ^b	Foarte frecvente	11	7
	Infecții la nivelul tractului respirator superior	Frecvente	9	0
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie ^c	Foarte frecvente	38	22
	Anemie		27	21
	Limfopenie ^d		20	17
	Leucopenie ^e		17	6
	Neutropenie ^f		15	11
Tulburări oculare	Keratopatie ^g	Foarte frecvente	71	31
	Vedere încețoșată ^h		25	4
	Xeroftalmie ⁱ		15	1
	Fotofobie	Frecvente	4	0
	Iritație oculară		3	0
	Keratitis ulcerativă	Mai puțin frecvente	1	1
	Keratitis infecțioasă		1	1
	Hipoestezie la nivelul corneei ^j	Cu frecvență necunoscută	NA	NA
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Pneumonită	Cu frecvență necunoscută	NA	NA
	Greață	Foarte frecvente	25	0

Afecțiuni gastro-intestinale	Diaree		13	1
	Vărsături	Frecvente	7	2
Tulburări renale și ale căilor urinare	Albuminurie ^l	Frecvente	2	1
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie	Foarte frecvente	23	4
	Fatigabilitate		16	2
Investigații diagnostice	Creștere a valorilor serice ale aspartataminotransferazei	Foarte frecvente	21	2
	Creștere a valorilor concentrației plasmatică a gama glutamiltransferazei		11	3
	Creștere a valorilor concentrației plasmatică a creatinfosfokinazei	Frecvente	5	2
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacții legate de administrarea în perfuzie ^k	Foarte frecvente	21	3

NA = nu este cazul

^a Reacții adverse codate pe baza MedDRA și clasificate pe grade de severitate pe baza CTCAE v4.03.

^b Include pneumonie și pneumonie cauzată de herpes simplex

^c Include trombocitopenie și scăderea numărului de trombocite.

^d Include limfopenie și scăderea numărului de limfocite.

^e Include leucopenie și scăderea numărului de leucocite.

^f Include neutropenie și scăderea numărului de neutrofile.

^g Diagnosticată pe baza examinării oftalmologice, caracterizată prin modificări ale epiteliului cornean asociate sau nu cu simptome.

^h Include diplopie, vedere încețoșată, acuitate vizuală redusă și tulburări de vedere.

ⁱ Include xeroftalmie, disconfort ocular și prurit ocular.

^j Termenul preferat este hipoestezie oculară.

^k Include evenimente considerate de investigator ca fiind asociate administrării în perfuzie. Reacțiile asociate administrării în perfuzie pot include, fără a se limita la, pirexie, frisoane, diaree, greață, astenie, hipertensiune arterială, letargie, tahicardie.

^l Identificată la pacienții din cadrul programului clinic BLENREP, inclusiv studiul 205678. Frecvența se bazează pe expunerea la nivelul întregului program.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse corneene

Reacțiile adverse corneene au fost evaluate în studiul 205678 la nivelul populației pentru analiza siguranței (n = 218); studiul a inclus pacienți tratați cu doza de 2,5 mg/kg (n = 95). Tulburările oculare au apărut la 74% dintre pacienți, cele mai frecvente reacții adverse fiind keratopatia sau modificările cu aspect microchistic la nivelul epiteliului cornean [identificate la examenul oftalmologic, asociate sau nu cu simptome] (71%), vedere încețoșată (25%) și simptome de xeroftalmie (15%). Diminuarea acuității vizuale (acuitate vizuală pe optotipul Snellen mai redusă de 20/50) la ochiul cu vedere mai bună a fost raportată la 18% și diminuarea severă a acuității vizuale (scor de 20/200 sau mai mare) la ochiul cu vedere mai bună a fost raportată la 1% dintre pacienții tratați cu belantamab mafodotin. Intervalul median de timp până la apariția modificărilor corneene de gradul 2 sau mai severe (diminuarea acuității vizuale cu cea mai bună corecție sau keratopatie la examenul oftalmologic) a fost de 36 de zile (interval: 19 până la 143 zile). Intervalul median de timp până la rezoluția acestor modificări corneene a fost de 91 de zile (interval: 21 până la 201 zile).

Apariția modificărilor corneene (keratopatie) a dus la întârzieri în administrarea dozei la 47% dintre pacienți și la reducerea dozei la 27% dintre pacienți. Trei la sută dintre pacienți au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor oculare.

Reacții legate de perfuzie

În cadrul studiilor clinice, incidența reacțiilor legate de perfuzie (RLP) asociate cu administrarea belantamab mafodotin în doză de 2,5 mg/kg a fost de 21%, cele mai multe dintre acestea (90%) survenind pe parcursul primei perfuzii. Majoritatea RLP raportate au fost de gradul 1 (6%) și gradul 2 (12%), iar 3% dintre pacienți au manifestat RLP de gradul 3. RLP grave au fost raportate de 4% dintre pacienți și au inclus simptome de pirexie și letargie. Intervalul median de timp până la apariția unei RLP și durata mediană a primei RLP a fost de 1 zi. Un pacient (1%) a întrerupt tratamentul din cauza RLP, acesta manifestând RLP de gradul 3 la prima și a doua perfuzie. Nu au fost raportate RLP de gradul 4 sau 5.

Trombocitopenie

Evenimentele trombocitopenice (trombocitopenie și scăderea numărului de trombocite) au survenit la 38% dintre pacienții tratați cu belantamab mafodotin 2,5 mg/kg. Evenimentele trombocitopenice de gradul 2 au apărut la 3% dintre pacienți, cele de gradul 3 la 9% și cele de gradul 4 la 13%. Evenimentele de sângerare de gradul 3 au apărut la 2% dintre pacienți, nefiind raportate evenimente de gradul 4 sau 5.

Infecții

Infecțiile la nivelul căilor respiratorii superioare au fost frecvent raportate în cadrul programului de studii clinice cu belantamab mafodotin și au fost, în majoritate, ușoare până la moderate ca severitate (gradul 1 până la 3), fiind înregistrate la 9% dintre pacienții tratați cu belantamab mafodotin 2,5 mg/kg. Nu au fost raportate cazuri grave de infecție la nivelul căilor respiratorii superioare. Pneumonia a fost cea mai frecventă infecție, fiind raportată la 11% dintre pacienții tratați cu belantamab mafodotin în doză de 2,5 mg/kg. Pneumonia a fost, de asemenea, cel mai frecvent eveniment advers grav, raportat la 7% dintre pacienți. Infecțiile cu consecințe letale au fost cauzate în special de pneumonie (1%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-au înregistrat cazuri de supradozaj în cadrul studiilor clinice.

Nu se cunoaște niciun antidot specific pentru cazurile de supradozaj cu belantamab mafodotin. În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea pacientului pentru apariția semnelor și simptomelor de reacții adverse și inițierea imediată a tratamentului de susținere corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali și conjugați anticorpi-medicament, codul ATC: L01FX15

Mecanism de acțiune

Belantamab mafodotin este un anticorp monoclonal IgG1k umanizat, conjugat cu un agent citotoxic, maleimidocaproil monometil auristatin F (mcMMAF). Belantamab mafodotin se leagă de BCMA de la suprafața celulei și este internalizat rapid. Odată pătruns în interiorul celulei tumorale, agentul citotoxic este eliberat și distruge rețeaua de microtubuli, determinând întreruperea ciclului celular și apoptoza. Anticorpul monoclonal crește capacitatea de recrutare și activare a celulelor imune efectoare, distrugând celulele tumorale prin citotoxicitate celulară dependentă de anticorp și prin fagocitoză. Apoptoza indusă de belantamab mafodotin este urmată de expresia markerilor morții celulare imunogeni, care poate contribui la apariția răspunsului imun adaptativ față de celulele tumorale.

Efecte farmacodinamice

Electrofiziologia cardiacă

Conform analizei relației dintre expunere și intervalul QT_c, belantamab mafodotin nu a determinat o prelungire semnificativă a intervalului QT_c (>10 ms) la administrarea în doza recomandată de 2,5 mg/kg o dată la interval de 3 săptămâni.

Imunogenitate

În studiile clinice la pacienții cu mielom multiplu, <1% dintre pacienți (2/274) au avut rezultate pozitive la testul pentru depistarea anticorpilor anti-belantamab mafodotin după ce li s-a administrat belantamab mafodotin. Unul din doi pacienți au fost testați pozitivi pentru prezența anticorpilor neutralizanți ai belantamab mafodotin.

Eficacitate clinică

Studiul 205678 a fost un studiu de fază II, deschis, cu două brațe de tratament, multicentric, care a evaluat tratamentul cu belantamab mafodotin în monoterapie la pacienții cu mielom multiplu, a căror boală a recidivat după tratamentul cu cel puțin 3 terapii anterioare și cu boală refractară la tratamentul cu un agent imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp monoclonal anti-CD38, administrate separat sau în asocieră. Pacienții au fost incluși în studiu dacă li se efectuase transplant autolog de celule stem sau erau considerați neeligibili pentru transplant și prezentau boală măsurabilă conform criteriilor Grupului Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG).

Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra belantamab mafodotin în doză de 2,5 mg/kg (N=97) sau de 3,4 mg/kg (N=99) prin perfuzie intravenoasă o dată la interval de 3 săptămâni, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile (vezi tabelul 4).

Datele prezentate mai jos sunt provenite din cohorta tratată cu doza de 2,5 mg/kg, doza terapeutică recomandată pe baza evaluării raportului general risc-beneficiu (vezi pct. 4.2).

Tabelul 4: Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial

Caracteristici inițiale		2,5 mg/kg (N=97)
Vârsta	Valoare mediană (interval)	65,0 (39-85)
	Interval intercuartilic	60-70
Sexul	Masculin	51 (53%)
	Feminin	46 (47%)
Scorul ECOG la momentul inițial	0/1 2	33%, 50%, 17%
Stadiul ISS la screening	II	33 (34%)
	III	42 (43%)

Riscul citogenetic	Risc înalt*	26 (27%)
Numărul liniilor anterioare de tratament	Valoare mediană:	7
	Interval	(3-21)
Durata expunerii	Valoare mediană:	9 săptămâni
	Interval	(2-75)
Cicluri de tratament	Valoare mediană:	3
	Interval	(1-17)

ECOG = Statusul de Performanță al Grupului Estic de Cooperare în Oncologie

ISS = Sistem Internațional de Stadializare

*Factori citogenetici cu risc înalt [tumori pozitive pentru mutațiile t (4;14), t (14;16) și 17p13del]

Criteriul principal de evaluare a fost rata de răspuns general evaluată de o comisie independentă de analiză (*Independent Review Committee*, IRC) pe baza criteriilor uniforme de evaluare a răspunsului în mielomul multiplu elaborate de IMWG. Tabelul 5 prezintă rezultatele studiului 205678.

Tabelul 5. Eficacitatea BLENREP la pacienții cu mielom multiplu din studiul 205678

Răspunsul clinic	2,5 mg/kg (N = 97)
Rata de răspuns general (RRG), %, (ÎI 97,5%)	32% (22, 44)
Răspuns complet profund (RCp), n (%)	2 (2%)
Răspuns complet (RC):	5 (5%)
Răspuns parțial foarte bun (RPFB), n (%)	11 (11%)
Răspuns parțial (RP):	13 (13%)
Rata beneficiului clinic (RBC)*, % (ÎI 95%)	36% (26,6, 46,5)
Durata mediană a răspunsului în luni (ÎI 95%)	11 (4,2 - nu a fost atinsă)
Probabilitatea de menținere a răspunsului la 12 luni (ÎI 95%)	0,50 (0,29, 0,68)
Timpul median până la răspuns, în luni (ÎI 95%)	1,5 (1,0, 2,1)
Timpul median până la cel mai bun răspuns, în luni (ÎI 95%)	2,2 (1,5, 3,6)
Supraviețuirea generală (SG) mediană în luni (ÎI 95%)	13,7 (9,9 - nu a fost atinsă)
Probabilitatea de supraviețuire la 12 luni (ÎI 95%)	0,57 (0,46, 0,66)

*RBC: RCp+RC+RPFB+RP+răspuns minimal

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu BLENREP la toate subgrupele de copii și adolescenți în mielomul multiplu (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrația maximă de belantamab mafodotin a fost atinsă la sfârșitul perfuziei sau la scurt timp după finalizarea acesteia, în timp ce concentrațiile plasmatice ale cis-mcMMAF au ajuns la valorile maxime la ~24 ore după administrare. Media geometrică a valorilor C_{max} și $ASC_{(0-tau)}$ pentru belantamab mafodotin a fost de 43 mcg/ml și, respectiv, de 4,666 $\mu\text{g} \times \text{oră/ml}$. Media geometrică a valorilor C_{max} și $ASC_{(0-168\text{ore})}$ pentru cis-mcMMAF a fost de 0,90 ng/ml și, respectiv, de 84 ng $\times \text{oră/ml}$.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție a belantamab mafodotin la starea de echilibru a fost de 10,8 l.

Metabolizare

Se anticipează că anticorpii monoclonali din componența belantamab mafodotin va fi descompus prin proteoliză în peptide de dimensiuni mici și aminoacizi separați de către enzimele proteolitice ubiquitare. Cis-mcMMAF a fost eliminat în proporție limitată pe cale metabolică în studiile pe medii de incubare cu fracțiuni hepatice umane S9.

Interacțiuni medicamentoase

Studiile *in vitro* au demonstrat că cis-mcMMAF este un substrat pentru polipeptidele transportoare de anioni organici (OATP)1B1 și OATP1B3, proteinele asociate cu rezistența la medicamente (MRP)1, MRP2, MRP3, pompa de export a sărurilor biliare (BSEP) și este un posibil substrat pentru glicoproteina P (P-gp).

Eliminare

Belantamab mafodotin a fost eliminat lent, cu un clearance plasmatic total de 0,92 l/zi și un timp de înjumătățire plasmatică în faza terminală de 12 zile. Clearance-ul plasmatic a scăzut cu 28% în timp la 0,67 l/zi, timpul de înjumătățire prin eliminare fiind de 14 zile. Concentrațiile înainte de utilizarea dozei ale cis-mcMMAF la momentul administrării fiecărei doze s-au situat în mod tipic sub limita de cuantificare (0,05 ng/ml).

În studiile efectuate la animale, aproximativ 83% din doza metabolitului cis-mcMMAF marcată radioactiv a fost excretată în materiile fecale; calea urinară este o cale minoră de excreție (aproximativ 13% din doză); a fost detectată prezența metabolitului cis-mcMMAF intact în urina la om, fără dovezi ale prezenței altor metaboliți ai MMAF.

Liniaritate/non-liniaritate

Belantamab mafodotin are o farmacocinetică proporțională cu doza administrată pe intervalul dozelor recomandate, cu o reducere a clearance-ului în timp.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (vârsta ≥ 65 ani)

Nu au fost realizate studii oficiale la pacienți vârstnici. Vârsta nu constituie o covariabilă semnificativă în analizele farmacocinetice populaționale.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii oficiale la pacienți cu insuficiență renală. Funcția renală nu a constituit o covariabilă semnificativă în cadrul analizelor farmacocinetice populaționale care au inclus pacienți cu funcție renală normală și cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii oficiale la pacienți cu insuficiență hepatică. Funcția hepatică nu a constituit o covariabilă semnificativă în cadrul analizelor farmacocinetice populaționale care au inclus pacienți cu funcție hepatică normală sau cu insuficiență hepatică ușoară.

Greutate corporală

Greutatea corporală a reprezentat o covariabilă semnificativă în analizele farmacocinetice populaționale. Valoarea C_{tau} a belantamab mafodotin a fost estimată la +10 % în cazul unei greutăți

corporale de 100 kg (+20 % pentru o greutate de 130 kg) și la -10 % în cazul unei greutăți corporale de 55 kg (-20 % pentru o greutate de 40 kg), comparativ cu un pacient tipic (75 kg).

5.3 Date preclinice de siguranță

Date toxicologice și/sau farmacologice din studiile la animale

În studiile non-clinice, principalele reacții adverse (direct asociate cu administrarea de belantamab mafodotin) la șobolani și maimuțe, apărute la expuneri de $\geq 1,2$ ori mai mari decât expunerea indusă de doza clinică recomandată de 2,5 mg/kg au fost creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice, corelată uneori cu necroză hepatocelulară la doze de ≥ 10 și, respectiv, ≥ 3 mg/kg și creșteri ale numărului de macrofage la nivel alveolar asociate cu acumulări de eozinofile în plămân la doze ≥ 3 mg/kg (doar la șobolani). Majoritatea efectelor observate la animale au fost corelate cu medicamentul citotoxic conjugat, iar modificările histopatologice la nivelul testiculelor și plămânilor au fost ireversibile la șobolani.

La șobolani și iepuri s-a observat apariția necrozei celulare în epiteliul cornean și/sau creșterea activității mitotice la nivelul celulelor din epiteliul cornean. La iepuri s-a observat inflamația stromei corneene corelată cu opacitate și vascularizație superficiale. Belantamab mafodotin a fost absorbit de celulele organismului printr-un mecanism independent de expresia receptorului BCMA pe suprafața membranei celulare.

Carcinogeneză/mutageneză

Belantamab mafodotin a fost genotoxic la testele de evaluare *in vitro* pe limfocite umane, fapt compatibil cu efectul farmacologic de destabilizare a microtubulilor celulari mediat de cis-mcMMAF, care determină apariția aneuploidiei.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate sau studii de genotoxicitate concludente cu belantamab mafodotin.

Efectele toxice asupra funcției de reproducere

Nu au fost efectuate studii la animale care să evalueze efectele potențiale ale administrării de belantamab mafodotin asupra reproducerii sau dezvoltării. Mecanismul de acțiune al acestuia constă în distrugerea rapidă a celulelor aflate în faza de diviziune, ceea ce ar afecta embrionul în dezvoltare, ale cărui celule au o rată de diviziune rapidă. Există de asemenea un risc potențial de apariție a unor modificări ereditare prin fenomenul de aneuploidie de la nivelul celulelor germinale feminine.

Au fost observate efecte asupra organelor de reproducere masculine și feminine la animale în cazul administrării unor doze ≥ 10 mg/kg, reprezentând o expunere de aproximativ 4 ori mai mare decât cea indusă de administrarea dozei recomandate în clinică. În ovarele femelelor de șobolan au fost depistați foliculi anovulatori luteinizați după administrarea a 3 doze săptămânal. Modificările adverse la nivelul organelor aparatului reproducător masculin, care s-au accentuat după administrarea de doze repetate la șobolani, au inclus degenerescența/atrofia marcată a tubulilor seminiferi, iar aceste modificări nu au fost reversibile după întreruperea dozelor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu
Acid citric
Trehaloză dihidrat
Edetat disodic
Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat

4 ani.

Soluția reconstituită

Soluția reconstituită poate fi păstrată timp de până la 4 ore la temperatura camerei (20 °C până la 25 °C) sau timp de până la 4 ore la frigider (2 °C până la 8 °C). A nu se congela.

Soluția diluată

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, soluția diluată poate fi păstrată la frigider (2 °C – 8 °C) înainte de administrare timp de până la 24 de ore. A nu se congela. Dacă a fost păstrată la frigider, soluția diluată trebuie lăsată să revină la temperatura camerei înainte de administrare.

Soluția diluată pentru perfuzie poate fi păstrată la temperatura camerei (20 °C până la 25 °C) timp de maximum 6 ore (inclusiv timpul alocat perfuzării).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C până la 8 °C).

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă tip 1 sigilat cu dop din cauciuc bromobutlic, prevăzut cu suprasigiliu din aluminiu și capac detașabil din plastic, care conține 100 mg de pulbere.

Mărimea ambalajului: 1 flacon

6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare

Pregătirea soluției pentru perfuzie

BLENREP este un medicament antineoplazic citotoxic. Trebuie respectate procedurile corespunzătoare de manipulare. Reconstituirea și diluarea soluției de administrat se va realiza printr-o tehnică aseptică.

Doza recomandată de BLENREP este de 2,5 mg/kg, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă o dată la interval de 3 săptămâni.

Doza (mg), volumul total (ml) de soluție și numărul de flacoane necesare vor fi calculate pe baza greutatei corporale efective a pacientului (kg)

Reconstituire

1. Se scoate flaconul/se scot flacoanele de BLENREP de la frigider și se lasă timp de aproximativ 10 minute pentru a ajunge la temperatura camerei.

2. Se reconstituie fiecare flacon cu 2 ml apă pentru preparate injectabile pentru obținerea unei concentrații de 50 mg/ml. Se rotește ușor flaconul, pentru a facilita dizolvarea. A nu se agita.
3. Se inspectează vizual soluția reconstituită pentru prezența eventualelor particule sau modificări de culoare. Soluția reconstituită trebuie să fie un lichid transparent până la opalescent, incolor până la galben sau maroniu. Flaconul cu soluție reconstituită trebuie aruncat dacă sunt observate particule străine de alt tip decât particule proteice translucide spre albe.

Instrucțiuni de diluare pentru administrarea intravenoasă

1. Se extrage volumul necesar pentru doza calculată din fiecare flacon.
2. Se adaugă cantitatea necesară de BLENREP în punga de perfuzie cu 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Se amestecă soluția diluată prin rotirea ușoară a pungii. Concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie între 0,2 mg/ml și 2 mg/ml. **A NU SE AGITA.**
3. Orice cantitate neutilizată din soluția reconstituită de BLENREP care a rămas în flacon trebuie eliminată.

Dacă soluția diluată nu este utilizată imediat, aceasta poate fi păstrată la frigider (2 °C până la 8 °C) timp de până la 24 de ore înainte de administrare. Dacă a fost păstrată la frigider, soluția diluată trebuie lăsată să revină la temperatura camerei înainte de administrare. Soluția diluată poate fi păstrată la temperatura camerei (20 °C până la 25 °C) timp de maximum 6 ore (inclusiv timpul alocat perfuzării).

Instrucțiuni de administrare

1. Soluția diluată se administrează în perfuzie intravenoasă pe parcursul a minimum 30 de minute folosind un set de perfuzie din policlorură de vinil sau poliolefină.
2. Nu este necesară filtrarea soluției diluate. Cu toate acestea, dacă se filtrează soluția diluată, se recomandă utilizarea unui filtru pe bază de polietersulfonă (PES).

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1474/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 august 2020

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 29 iunie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă. (Vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Programul educațional are ca scop să-i ajute pe medicii hematologi/oncologi, medicii oftalmologi și pacienți să înțeleagă riscurile de afectare a corneei asociate cu administrarea de belantamab mafodotin,

astfel încât modificările la nivelul corneei și/sau tulburările de vedere să fie identificate și abordate terapeutic cu promptitudine, conform recomandărilor din prospect.

Anterior lansării pe piață a BLENREP (belantamab mafodotin) în fiecare Stat Membru, DAPP trebuie să convină cu Autoritatea Națională Competentă asupra conținutului și formatului materialelor, inclusiv comunicările media, modalitățile de distribuire și orice alte aspecte legate de programul educațional.

DAPP se va asigura că în fiecare dintre Statele Membre în care este comercializat BLENREP (belantamab mafodotin), toți profesioniștii din domeniul sănătății care vor prescrie și elibera BLENREP (belantamab mafodotin), precum și toți pacienții/aparținătorii care vor primi BLENREP (belantamab mafodotin) vor avea acces la/li se vor furniza următoarele materiale educaționale, distribuite prin intermediul asociațiilor profesionale, constând în:

- Materiale educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății (PDS) (incluzând medici hematologi/oncologi/ofthalmologi):
 - Ghiduri privind reacțiile adverse la nivelul corneei
 - Fișă de evaluare oftalmologică
- Materiale educaționale pentru pacient:
 - Ghiduri privind reacțiile adverse la nivelul corneei
 - Cardul pacientului și cardul de farmacie pentru achiziționarea picăturilor oftalmologice.
- Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și prospectul medicamentului.

Aspecte esențiale de inclus în materiale

Ghidurile privind reacțiile adverse corneene, adresate profesioniștilor din domeniul sănătății

Ghidurile pentru medici privind reacțiile adverse corneene vor conține următoarele informații esențiale:

Informații relevante despre problema de siguranță reprezentată de keratopatie sau de modificările cu aspect microchistic de la nivelul epitelului corneei:

- Pacienții trebuie informați despre posibila apariție a reacțiilor adverse corneene pe parcursul tratamentului.
- Pacienții cu xerofalmie în antecedente sunt mai susceptibili la apariția modificărilor epitelului corneean

Detalii despre modul în care poate fi redusă la minim problema de siguranță abordată în acest capitol, printr-o monitorizare corespunzătoare:

- Examinările oftalmologice, inclusiv determinarea acuității vizuale și examinarea cu lampă cu fantă (biomicroscopie), trebuie efectuate inițial, înaintea celor 3 cicluri ulterioare de tratament și după cum este indicat clinic pe parcursul tratamentului.
- Pacienții care prezintă keratopatie asociată sau nu cu modificări ale acuității vizuale pot necesita o modificare a dozei (amânare și/sau reducere) sau întreruperea tratamentului, în funcție de severitatea afectării.
- Trebuie subliniată necesitatea de a consulta RCP.

Mesaje esențiale care trebuie transmise pacienților în timpul consultațiilor:

- Pacienții trebuie sfătuiți să-și administreze lacrimi artificiale fără conservanți de minimum 4 ori pe zi pe durata tratamentului.
- Pacienții trebuie să evite utilizarea lentilelor de contacte până la finalizarea tratamentului.

- Pacienții trebuie să se adreseze medicului lor hematolog/oncolog dacă manifestă reacții adverse la nivelul corneei.
- Pacienții care raportează simptome corneene trebuie îndrumați către un specialist în oftalmologie.
- Pacienții trebuie sfătuiți să fie prudenți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje

Materiale de instruire a profesioniștilor din domeniul sănătății

Anatomia și fiziologia ochiului

- Se vor furniza imagini ale ochiului însoțite de explicații
- Keratopatia este caracterizată pe baza rezultatelor examinărilor și a rezultatelor raportate de pacient

Descrierea examinărilor oftalmologice

- Examinările cu lampă cu fantă (biomicroscopii) furnizează informații detaliate despre structurile anatomice de la nivelul ochiului. Acestea sunt utile pentru depistarea diverselor afecțiuni, inclusiv a keratopatiei sau a modificărilor cu aspect microchistic de la nivelul epitelului cornean (observate la examenul oftalmologic)
- Descrierea acuității vizuale reprezintă un indicator al capacității vizuale de discernere a unor distincții fine în câmpul vizual.
- Acuitatea vizuală cu cea mai bună corecție (BCVA) se referă la acuitatea vizuală obținută prin corecție (de exemplu cu ajutorul ochelarilor), măsurată monocular și binocular pe tabelul Snellen standard de evaluare a acuității vizuale.
- Rezumatul scorurilor de acuitate vizuală (20/20 vs <20/20) și cum se poate corecta și aborda un scor mai grav de 20/20 de către pacient.

Fișă de evaluare oftalmologică

- Include informații importante referitoare la reacțiile adverse corneene asociate cu administrarea de belantamab mafodotină, abordarea terapeutică a evenimentelor adverse și instrucțiuni menite să faciliteze comunicarea dintre medicii prescriptori și oftalmologi cu privire la pacienți.

Ghiduri pentru pacient privind reacțiile adverse corneene

Ghidurile pentru pacient privind reacțiile adverse corneene vor conține următoarele informații esențiale:

- În timpul tratamentului pot apărea reacții adverse la nivelul corneei. Pacienții cu xeroftalmie în antecedente sunt mai susceptibili la apariția modificărilor epitelului cornean.
- Examinările oftalmologice, inclusiv determinarea acuității vizuale și examinarea cu lampă cu fantă (biomicroscopie), trebuie efectuate inițial, înaintea celor 3 cicluri ulterioare de tratament și după cum este indicat clinic pe parcursul tratamentului.
- Pacienții care prezintă keratopatie asociată sau nu cu modificări ale acuității vizuale pot necesita o modificare a dozei (amânare și/sau reducere) sau întreruperea tratamentului, în funcție de severitatea afectării.
- Spuneți-i medicului hematolog/oncolog dacă ați avut tulburări de vedere sau probleme oculare în trecut.
- Consultați prospectul.

Descrierea semnelor și simptomelor sugestive pentru keratopatie

- Dacă prezentați modificări ale vederii în timpul tratamentului cu belantamab mafodotin, contactați-l pe medicul dumneavoastră hematolog/oncolog. Simptomele includ:
 - roșeață, uscăciune, mâncărimi oculare, senzație de arsură sau senzație de nisip în ochi;
 - sensibilitate la lumină;
 - vedere încetoșată;
 - durere oculară;
 - lăcrimare excesivă a ochilor.
- Dacă apar modificări de vedere sau tulburări oculare după inițierea tratamentului (modificările s-au ameliorat, au persistat sau s-au agravat de la ultima dumneavoastră consultație), luați legătura cu medicul dumneavoastră hematolog/oncolog.
- Medicul dumneavoastră vă va cere să utilizați niște picături pentru ochi numite lacrimi artificiale fără conservanți pe durata tratamentului. Trebuie să le administrați așa cum vi s-a indicat.

Cardul Pacientului:

- Cardul pacientului indică faptul că pacientul urmează tratament cu belantamab mafodotin și conține informațiile de contact ale medicului hematolog/oncolog și medicului oftalmolog.
- Prezentați-l cadrelor medicale la consultațiile ulterioare.

Cardul de Farmacie:

- Pacienții trebuie să prezinte farmacistului Cardul de Farmacie pentru a achiziționa picăturile de ochi denumite lacrimi artificiale fără conservanți conform indicațiilor medicului.

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14 alineatul (4) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru confirmarea eficacității și siguranței BLENREP la pacienții adulți cu mielom multiplu recidivat/refractor, cărora li s-au administrat cel puțin patru tratamente anterioare și a căror boală este refractară la cel puțin un inhibitor de proteazom, un agent imunomodulator și un anticorp monoclonal anti-CD38 și care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament, DAPP trebuie să depună rezultatele studiului DREAMM-2 (205678), care investighează eficacitatea tratamentului cu belantamab mafodotin la pacienții cu mielom multiplu tratați cu 3 sau mai multe linii anterioare de tratament, a căror boală este refractară la un inhibitor de proteazom și un agent imunomodulator și care nu au răspuns la tratamentul cu un anticorp monoclonal anti-CD38.	februarie 2023
Pentru confirmarea eficacității și siguranței BLENREP la pacienții adulți cu mielom multiplu, cărora li s-au administrat cel puțin patru tratamente anterioare și a căror boală este refractară la cel puțin un inhibitor de proteazom, un agent imunomodulator și un anticorp monoclonal anti-CD38 și care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament, DAPP trebuie să depună rezultatele studiului DREAMM-3 (207495), care compară eficacitatea tratamentului cu	iulie 2024

belantamab mafodotin cu cea a tratamentului cu pomalidomidă în asociere cu dexametazonă în doză mică (pom/dex) la pacienți cu mielom multiplu recidivat/refratar.	
---	--

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BLNREP 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
belantamab mafodotin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține belantamab mafodotin 100 mg (50 mg/ml după reconstituire)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: citrat de sodiu, acid citric, trehaloză dihidrat, edetat disodic, polisorbat 80.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

1 flacon.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru perfuzie intravenoasă după reconstituire și diluare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Exclusiv pentru o singură utilizare.

Apăsați aici pentru deschidere.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTA(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic: a se manipula cu atenție

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1474/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI**

ETICHETA FLACONULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA/CĂILE DE
ADMINISTRARE**

BLNREP 100 mg pulbere pentru concentrat
belantamab mafodotin
I.V.
citotoxic

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Instrucțiuni pentru pacient

BLNREP 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă belantamab mafodotin

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este BLNREP și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra BLNREP
3. Cum se administrează BLNREP
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează BLNREP
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este BLNREP și pentru ce se utilizează

BLNREP conține substanța activă **belantamab mafodotin**, un *anticorp monoclonal* atașat de o substanță împotriva cancerului care poate distruge celulele mielomului multiplu. Anticorpul monoclonal este o proteină concepută pentru a identifica celulele canceroase ale mielomului multiplu din organismul dumneavoastră și pentru a se lega de acestea.

Odată atașat de celulele canceroase, substanța împotriva cancerului este eliberată și distruge celulele canceroase.

BLNREP este utilizat pentru tratarea pacienților adulți care au un cancer al măduvei osoase denumit mielom multiplu.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra BLNREP

Nu trebuie să vi se administreze BLNREP:

- dacă sunteți alergic la belantamab mafodotin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

→ **Adresați-vă medicului dumneavoastră** dacă credeți că acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Probleme oculare

BLNREP poate cauza uscăciune oculară, încrețșarea vederii sau alte probleme oculare.

Înainte de a începe tratamentul și anterior administrării următoarelor trei doze de BLNREP, trebuie să vi se efectueze un examen ocular de către un medic oftalmolog. Medicul dumneavoastră poate solicita efectuarea unor teste oculare suplimentare pe parcursul tratamentului cu BLNREP. Chiar dacă aparent nu aveți probleme de vedere, este important să vi se efectueze controale oftalmologice pe

durata tratamentului cu BLENREP, deoarece unele modificări pot apărea chiar dacă nu aveți simptome și acestea pot fi depistate numai la examenul oftalmologic.

→ **Nu utilizați lentile de contact** pe durata administrării tratamentului.

Medicul dumneavoastră vă va cere să folosiți niște picături de ochi denumite *lacrimi artificiale fără conservanți* de cel puțin 4 ori pe zi pe durata tratamentului, pentru a vă umezi și lubrifia ochii. Trebuie să le administrați așa cum vi s-a indicat.

Dacă observați orice fel de modificări de vedere, medicul dumneavoastră vă poate întrerupe temporar tratamentul cu BLENREP, vă poate ajusta doza sau vă poate solicita să mergeți la consultație la medicul oftalmolog. Medicul dumneavoastră poate decide să vă întrerupă permanent tratamentul cu BLENREP.

→ **Contactați-l pe medicul dumneavoastră** dacă aveți vederea încețoșată sau alte probleme oculare.

Vânătăi și sângerări anormale

BLENREP poate scădea numărul unor celule din sânge denumite *trombocite*, care ajută la coagularea sângelui.

Simptomele scăderii numărului de trombocite (*trombocitopenie*) includ:

- vânătăi anormale sub piele
- sângerare care durează mai mult decât în mod obișnuit, după un test de sânge,
- sângerare din nas sau de la nivelul gingiilor sau sângerări mai grave.

Medicul dumneavoastră vă va cere să faceți un test de sânge înainte de a începe tratamentul și periodic pe parcursul tratamentului cu BLENREP, pentru a verifica dacă numărul dumneavoastră de trombocite este normal

→ **Spuneți medicului** dacă apar sângerări sau vânătăi anormale sau orice simptome care vă îngrijorează.

Reacții legate de perfuzie

BLENREP se administrează prin picurare (*perfuzie*) în venă. Unele persoane cărora li se administrează perfuzii manifestă *reacții legate de perfuzie*.

→ **Vezi „Reacții legate de administrarea în perfuzie”** de la punctul 4.

Dacă ați mai avut anterior vreo reacție la administrarea unei perfuzii cu BLENREP sau cu orice alt medicament:

→ **Spuneți-i medicului dumneavoastră sau asistentei medicale** înainte de a vi se administra o altă perfuzie.

Probleme la nivelul plămânilor (pneumonită)

La unele persoane care au primit BLENREP, a apărut o inflamație severă a plămânilor care poate pune viața în pericol.

Simptomele posibile ale inflamației pulmonare includ:

- Scurtarea respirației
- Dureri în piept
- Tuse cu debut nou sau agravarea tusei

Medicul dumneavoastră poate decide să întrerupă sau să oprească tratamentul cu BLENREP dacă prezentați aceste simptome.

→ **Spuneți-i medicului dumneavoastră** dacă manifestați orice probleme la nivelul plămânilor sau orice simptome legate de respirație care vă îngrijorează.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este destinat utilizării la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

BLENREP împreună cu alte medicamente

- **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă:

- **Informați-l pe medicul dumneavoastră** înainte de a vi se administra acest medicament.

Dacă sunteți femeie și puteți rămâne gravidă:

- Medicul dumneavoastră vă va cere să efectuați un test de sarcină înainte de a începe tratamentul cu BLENREP.
- Trebuie să utilizați metode eficiente de **contracepție** pe durata tratamentului și timp de încă 4 luni după administrarea ultimei doze de BLENREP.

Femeile tratate cu acest medicament care doresc să rămână gravide trebuie sfătuite să solicite consiliere pe probleme de fertilitate și să ia în considerare opțiunile de conservare prin congelare a ovocitelor/embrionilor înainte de tratament.

Dacă sunteți bărbat și puteți procrea:

- Trebuie să utilizați metode eficiente de **contracepție** pe durata tratamentului și timp de încă 6 luni după administrarea ultimei doze de BLENREP.

Bărbații tratați cu acest medicament sunt sfătuiți să furnizeze înainte de tratament probe de spermă care să fie crioconservate și păstrate.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați pe durata tratamentului și timp de încă 3 luni după administrarea ultimei doze de BLENREP.

Nu se cunoaște dacă medicamentul trece în laptele matern. Discutați cu medicul dumneavoastră despre acest aspect.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

BLENREP poate cauza probleme de vedere care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau folosi utilaje.

- **Nu conduceți vehicule sau folosiți utilaje** decât dacă sunteți sigur(ă) că vederea nu v-a fost afectată. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur(ă).

BLENREP conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiecare doză de 100 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează BLENREP

Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă de BLENREP. Doza se calculează pe baza greutateii dumneavoastră corporale.

Doza recomandată este de 2,5 mg de BLENREP pe kilogram de greutate corporală. Este administrată de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală prin picurare în venă (*perfuzie intravenoasă*) o dată la interval de trei săptămâni.

Înainte de efectuarea perfuziei, trebuie să vă administrați picăturile de ochi pentru umezirea și lubrifierea retinei (lacrimi artificiale fără conservanți). Trebuie să continuați să utilizați picăturile de ochi de minimum 4 ori pe zi pe durata administrării tratamentului cu BLENREP.

Dacă vi se administrează mai mult BLENREP decât trebuie

Acest medicament vi se administrează de către medic sau asistenta medicală. În situația improbabilă în care vi se administrează prea mult (supradozaj), medicul dumneavoastră va verifica dacă aveți reacții adverse.

Dacă nu vi se administrează o doză de BLENREP

Este foarte important să vă prezentați la toate programările pentru a fi sigur că tratamentul funcționează. Dacă nu v-ați prezentat la o programare, stabiliți o altă dată cât mai curând posibil.

→ Contactați-l pe medicul dumneavoastră sau spitalul pentru a vă reprograma.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții legate de perfuzie

Unele persoane pot avea reacții asemănătoare alergiilor atunci când li se administrează o perfuzie. Acestea apar de obicei în câteva minute sau ore, dar și în interval de până la 24 de ore după tratament. Simptomele includ:

- înroșire a pielii
- frisoane
- febră
- dificultăți la respirație
- bătăi rapide ale inimii
- scădere marcată a tensiunii arteriale.

→ **Solicitați imediat asistență medicală** dacă credeți că aveți o astfel de reacție.

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse următoare:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- probleme oculare, inclusiv afectarea corneei ochiului (*keratopatie*), vedere încețoșată și uscăciune oculară.

→ **Citiți informațiile despre „Probleme oculare”** de la punctul 2 din acest prospect.

- scădere a numărului unui tip de celule din sânge denumite trombocite, care ajută la coagularea sângelui (*trombocitopenie*), cauzând sângerări și formare de vânătăi anormale

→ **Citiți informațiile despre „Vânătăi și sângerări anormale”** de la punctul 2 din acest prospect.

- infecție a plămânilor (pneumonie)
- febră
- scădere a numărului de celule roșii din sânge care transportă oxigenul din sânge (*anemie*), cauzând stări de slăbiciune și oboseală

- scădere a numărului de celule albe din sânge (*limfopenie, leucopenie, neutropenie*)
- valori anormale ale enzimelor care indică prezența unor probleme ale ficatului (*aspartat aminotransferază, gama glutamiltransferază*)
- greață
- senzație de oboseală (*fatigabilitate*)
- diaree

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- simptome de răceală sau asemănătoare celor de răceală, precum tuse, secreții nazale sau dureri în gât
- vărsături
- valori anormale ale creatin fosfokinazei
- sensibilitate la lumină (fotofobie)
- iritație oculară
- urină cu aspect de spumă, spumoasă sau cu aspect de bule care indică un nivel ridicat de proteine în urină (*albuminuria*)

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- ulcerații la nivelul ochilor, posibil asociate cu infecție (*keratită ulcerativă și infecțioasă*)

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

- inflamație a plămânilor (*pneumonită*)
- scădere a sensibilității corneei ochiului (*hipoestezie la nivelul corneei*)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V*](#).

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează BLENREP

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după „EXP”. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține BLENREP

Substanța activă este belantamab mafodotin. Un flacon cu pulbere conține belantamab mafodotin 100 mg. Soluția obținută după reconstituire conține belantamab mafodotin 50 mg per ml.

Celelalte componente sunt: citrat de sodiu, acid citric, trehaloză dihidrat, edetat disodic și polisorbitat 80 (vezi pct. 2 „BLENREP conține sodiu”)

Cum arată BLENREP și conținutul ambalajului

BLENREP se prezintă sub forma unei pulberi de culoare albă până la galbenă, în flacon din sticlă cu dop din cauciuc și capac detașabil din plastic. Fiecare cutie conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricant

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Espania

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

Franța

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Irlanda

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
gskcyprus@gsk.com

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

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}><{luna YYYY}>.

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni detaliate de utilizare și manipulare, reconstituire și administrare

Denumirea comercială și numărul lotului medicamentului administrat trebuie să fie clar înregistrate în fișa pacientului.

Pregătirea soluției pentru perfuzie

BLENREP este un medicament antineoplazic citotoxic. Trebuie respectate procedurile corespunzătoare de manipulare. Reconstituirea și diluarea soluției de administrat se va realiza printr-o tehnică aseptică.

Doza recomandată de BLENREP este de 2,5 mg/kg, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă o dată la interval de 3 săptămâni.

Doza (mg), volumul total (ml) de soluție și numărul de flacoane necesare vor fi calculate pe baza greutatei corporale efective a pacientului (kg).

Reconstituire

1. Se scoate flaconul/se scot flacoanele de BLENREP de la frigider și se lasă timp de aproximativ 10 minute pentru a ajunge la temperatura camerei.
2. Se reconstituie fiecare flacon cu 2 ml apă pentru preparate injectabile pentru obținerea unei concentrații de 50 mg/ml. Se rotește ușor flaconul pentru a facilita dizolvarea. A nu se agita.
3. Se inspectează vizual soluția reconstituită pentru prezența eventualelor particule sau modificări de culoare. Soluția reconstituită trebuie să fie un lichid transparent până la opalescent, incolor până la galben sau maroniu. Flaconul cu soluție reconstituită trebuie aruncat dacă sunt observate particule străine de alt tip decât particule proteice translucide spre albe.

Instrucțiuni de diluare pentru administrarea intravenoasă

1. Se extrage volumul necesar pentru doza calculată din fiecare flacon.
2. Se adaugă cantitatea necesară de BLENREP în punga de perfuzie cu 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Se amestecă soluția diluată prin rotirea ușoară a pungii. Concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie între 0,2 mg/ml și 2 mg/ml. A NU SE AGITA.
3. Orice cantitate neutilizată din soluția reconstituită de BLENREP care a rămas în flacon trebuie eliminată.

Dacă soluția diluată nu este utilizată imediat, aceasta poate fi depozitată la frigider (2 °C până la 8 °C) timp de până la 24 de ore înainte de administrare. Dacă a fost păstrată la frigider, soluția diluată trebuie lăsată să revină la temperatura camerei înainte de administrare. Soluția diluată poate fi păstrată la temperatura camerei (20 °C până la 25 °C) timp de maximum 6 ore (inclusiv timpul alocat perfuzării).

Instrucțiuni de administrare

1. Soluția diluată se administrează în perfuzie intravenoasă pe parcursul a minimum 30 de minute folosind un set de perfuzie din policlorură de vinil sau poliolefină.
2. Nu este necesară filtrarea soluției diluate. Cu toate acestea, dacă se filtrează soluția diluată, se recomandă utilizarea unui filtru pe bază de polietersulfonă (PES).

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Anexa IV

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Produsul medicinal numai este autorizat

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru belantamab mafodotină, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile din literatură privind modificările plexului nervos sub-bazal al corneei și scăderea sensibilității corneei, rapoartele spontane care includ clar relația temporală și doză, un rezultat pozitiv obținut la întreruperea tratamentului și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, raportorul PRAC consideră că o relație cauzală între belantamab mafodotină și modificările plexului nervos sub-bazal al corneei și scăderea sensibilității corneei este cel puțin o posibilitate rezonabilă. Raportorul PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin belantamab mafodotină trebuie modificate în consecință.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru belantamab mafodotină, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/țin belantamab mafodotină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.