

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ 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

Blenrep 70 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Blenrep 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Belantamab mafodotin este un conjugat anticorp-medicament (ADC) ce conține belantamab, un anticorp monoclonal IgG1k umanizat, afucosilat, specific pentru antigenul de maturare a limfocitelor B (BCMA), produs prin tehnologia ADN recombinant pe o linie de celule de origine mamiferă (ovar de hamster chinezesc), care este conjugat cu maleimidocaproil monometil auristatin F (mMMAF).

Blenrep 70 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Un flacon de pulbere conține belantamab mafodotin 70 mg.

După reconstituire cu 1,4 ml de apă pentru preparate injectabile, fiecare ml de soluție conține belantamab mafodotin 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon de soluție reconstituită conține polisorbat 80, 0,28 mg în 1,4 mL de soluție disponibilă pentru administrare.

Blenrep 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Un flacon de pulbere conține belantamab mafodotin 100 mg.

După reconstituire cu 2 mL de apă pentru preparate injectabile, fiecare mL de soluție conține belantamab mafodotin 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon de soluție reconstituită conține polisorbat 80, 0,4 mg per 2 mL de soluție disponibilă pentru administrare.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

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

Pulbere liofilizată de culoare albă spre galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Blenrep este indicat la adulți pentru tratamentul mielomului multiplu recidivant sau refractar:

- în asociere cu bortezomib și dexametazonă la pacienții care au primit cel puțin o terapie anterioară; și
- în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă la pacienții care au primit cel puțin o terapie anterioară care include lenalidomidă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Blenrep este 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 acuitatea vizuală și examinarea cu lampa cu fantă) de către un oftalmolog înainte de fiecare dintre primele 4 doze de tratament cu Blenrep și după indicațiile clinice ulterioare (vezi pct. 4.4).

Doze

Administrarea Blenrep trebuie continuată conform schemei recomandate până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Blenrep se administrează în asociere cu alte tratamente (vezi Tabelul 1). Pentru alte medicamente care se administrează împreună cu Blenrep, vezi pct. 5.1 și respectiv Rezumatul caracteristicilor produsului actualizat.

Tabelul 1: Schema dozei inițiale recomandate pentru Blenrep în asociere cu alte tratamente

Schemă de asociere	Schema dozei inițiale recomandată
Cu bortezomib și dexametazonă (BVd) ^a (durata ciclului = 3 săptămâni)	2,5 mg/kg administrat o dată la fiecare 3 săptămâni
Cu pomalidomidă și dexametazonă (BPd) (durata ciclului = 4 săptămâni)	Ciclul 1: 2,5 mg/kg administrat o dată Începând cu ciclul 2: 1,9 mg/kg administrat o dată la fiecare 4 săptămâni

^a Bortezomib și dexametazonă sunt administrate pentru primele 8 cicluri.

Dacă o doză programată este omisă din alte motive decât reacțiile adverse, se recomandă ca Blenrep să fie reluat odată cu începerea următorului ciclu de tratament planificat.

Dacă o doză planificată de Blenrep este omisă din cauza reacțiilor adverse, se recomandă ca Blenrep să fie reluat cu începutul următorului ciclu de tratament planificat după recuperare (vezi Tabelul 3).

Modificarea dozelor

Modificările dozei sunt necesare pentru aproape toți pacienții pentru a gestiona siguranța și tolerabilitatea. Detalii privind reducerea a dozei pentru Blenrep sunt prezentate în Tabelul 2. Modificările recomandate pentru gestionarea reacțiilor adverse sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 2: Schema de reducere a dozei pentru Blenrep

	In asociere cu bortezomib și dexametazonă	In asociere cu pomalidomidă și dexametazonă
Doză inițială recomandată	2,5 mg/kg la fiecare 3 săptămâni	2,5 mg/kg o dată în ciclul 1, apoi 1,9 mg/kg la fiecare 4 săptămâni începând cu ciclul 2
Doză redusă - nivel 1	1,9 mg/kg la fiecare 3 săptămâni	1,9 mg/kg o dată la 8 săptămâni
Doză redusă - nivel 2	NA ^a	1,4 mg/kg o dată la 8 săptămâni

NA = Nu se aplică.

^a Nu există nicio doză redusă - nivel 2

Reacții adverse oculare

Reacțiile oculare au fost clasificate pe baza rezultatelor examinării oftalmologice care includ combinația dintre rezultatele examinării corneei și cea mai bună acuitate vizuală corectată (BCVA). Rezultatele examinării oftalmologice a pacientului trebuie revizuite de medicul curant înainte de a determina doza de Blenrep.

Rezultatele examinării corneei pot fi însoțite sau nu de modificări ale BCVA. Severitatea reacției adverse oculare este definită de ochiul cel mai sever afectat, deoarece ambii ochi pot să nu fie afectați în aceeași măsură. Este important ca medicii să ia în considerare nu numai rezultatele examenului cornean, ci și modificările acuității vizuale și simptomele raportate atunci când se evaluează spațierea și reducerea dozelor.

Nu se va reintroduce doza crescută după ce s-a efectuat o reducere a dozei pentru reacții adverse oculare. Reintroducerea dozei în cazul reacțiilor adverse non-oculare trebuie să se bazeze pe raționamentul clinic, dacă este cazul.

Tabelul 3: Modificări ale dozei recomandate pentru reacțiile adverse

Reacție adversă	Severitate ^a	Modificări recomandate ale dozei
Reacții adverse oculare ^b (vezi pct. 4.4)	Ușoară (gradul 1) <i>Constatarea (constatările) examenului cornean</i> Keratopatie punctiformă superficială ușoară cu agravare față de valoarea inițială, cu sau fără simptome. <i>Modificare a acuității vizuale BCVA</i> Scădere față de valoarea inițială cu 1 linie pe scara echivalentă Snellen.	Tratamentul trebuie continuat la doza curentă.
	Moderat (gradul 2) <i>Constatări la examinarea corneei</i> Keratopatie punctiformă superficială moderată, depozite parțiale de tip microhist, opacitate subepitelială periferică sau o nouă opacitate stromală periferică. <i>Modificarea BCVA</i> Scădere cu 2 linii față de valoarea inițială (și acuitate vizuală	Se va întrerupe tratamentul până la ameliorarea atât a rezultatelor examinării corneene, cât și a acuității vizuale corectate optim (BCVA), până la un grad de severitate ușoară sau mai mic. Tratamentul se va relua nivelul unei doze reduse, nivelul 1, conform Tabelului 2. Dacă toxicitatea este identificată înainte de ciclul 2 de administrare BPd, doza de Blenrep se va reduce la 1,9 mg/kg la fiecare 4 săptămâni pentru ciclul 2 și toate ciclurile următoare.

Reacție adversă	Severitate ^a	Modificări recomandate ale dozei
	echivalentă Snellen nu mai mică de 20/200). Sau Severă (gradul 3) <i>Constatări la examinarea corneei</i> Keratopatie punctiformă superficială severă, depozite difuze de tip microchist care implică corneea centrală, ceață subepitelială centrală sau o nouă opacitate stromală centrală. <i>Modificarea BCVA</i> Scădere față de valoarea inițială de 3 sau mai multe linii (și acuitate vizuală echivalentă Snellen nu mai mică de 20/200).	
	Defect Epitelial Cornean, cum ar fi ulcere corneene sau modificare a BCVA sub 20/200 (grad 4) <i>Constatări la examinarea corneei</i> Defect epitelial cornean, cum ar fi ulcere corneene.^b <i>Modificarea BCVA</i> Scăderea acuității vizuale echivalente Snellen sub 20/200.	Se va întrerupe tratamentul până la îmbunătățirea atât a rezultatelor examinării corneene, cât și a acuității vizuale corectate optim (BVCA), până la un grad de severitate ușoară sau mai mic. Tratamentul se va relua la un nivel al dozei redus, nivelul 1 pentru BVd și nivelul 2 pentru BPd, conform Tabelului 2, dacă este cazul. Pentru simptomele care se agravează și nu răspund la tratamentele adecvate, se va lua în considerare întreruperea permanentă a tratamentului.
Trombocitopenie ^c (vezi pct. 4.4)	Gradul 3	Fără sângerare: - În cazul pacienților care primesc 2,5 mg/kg, reduceți doza de Blenrep la 1,9 mg/kg. Pentru BVd, se poate lua în considerare revenirea la doza anterioară, dacă este cazul, odată ce trombocitopenia se recuperează la Gradul 2 sau superior. - În cazul pacienților care primesc 1,9 mg/kg sau mai puțin, continuați tratamentul cu aceeași doză. Cu sângerare:

Reacție adversă	Severitate ^a	Modificări recomandate ale dozei
		Se va întrerupe Blenrep până la îmbunătățirea la Gradul 2 sau superior. Pentru pacienții care primeau anterior 2,5 mg/kg, se va relua Blenrep la 1,9 mg/kg. Pentru pacienții care primesc 1,9 mg/kg sau mai puțin, se va relua tratamentul cu aceeași doză. Se poate lua în considerare tratament de susținere suplimentar (de exemplu, transfuzie), conform indicațiilor clinice și practicii locale.
	Gradul 4	Opriti administrarea dozei. Luați în considerare reluarea tratamentului dacă recuperarea este de gradul 3 sau superioară și numai dacă nu există sângerări active la momentul reluării tratamentului. Pentru pacienții care au primit anterior 2,5 mg/kg, reluați Blenrep la 1,9 mg/kg. Pentru pacienții la 1,9 mg/kg sau mai puțin, se reia la aceeași doză.
Reacții asociate perfuziei (vezi pct. 4.4)	Gradul 2	Se va întrerupe perfuzia și se va oferi tratament de susținere. După ce simptomele se ameliorează la Gradul 1 sau superior, tratamentul se va relua la un debit redus cu cel puțin 50% și se poate lua în considerare administrarea de premedicație.
	Gradul 3	Se va întrerupe perfuzia și se va oferi tratament de susținere. După dispariția simptomelor, se va relua administrarea cu un debit mai lent. Pentru perfuziile viitoare, se poate lua în considerare administrarea de premedicație.
	Gradul 4	Se va întrerupe definitiv Blenrep. Dacă apare o reacție anafilactică sau o reacție asociată perfuziei care pune viața în pericol, se va întrerupe definitiv perfuzia și se va institui un tratament de urgență adecvat.
Pneumonită (vezi pct. 4.8)	Grad ≥ 3	Se va întrerupe definitiv Blenrep.
Alte reacții adverse (vezi pct. 4.8)	Gradul 3	Se va întrerupe Blenrep până la îmbunătățirea la Gradul 1 sau superior. Pentru pacienții care primeau anterior 2,5 mg/kg, se va relua Blenrep la 1,9 mg/kg. Pentru pacienții care primesc 1,9 mg/kg sau mai puțin, se va relua la aceeași doză.
	Gradul 4	Se poate lua în considerare întreruperea permanentă a tratamentului cu Blenrep. Dacă tratamentul continuă, se va întrerupe Blenrep până la îmbunătățirea la Gradul 1 sau superior. Pentru pacienții care primeau anterior 2,5 mg/kg, se va relua Blenrep la 1,9 mg/kg. Pentru pacienții care primesc 1,9 mg/kg sau mai puțin, se va relua la aceeași doză.

BCVA = Acuitate vizuală corectată optim; BPd = Blenrep cu pomalidomidă și dexametazonă; BVd = Blenrep cu borteomib și dexametazonă.

^a Reacțiile adverse non-oculare au fost clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comune pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național Oncologic (CTCAE).

^b Un defect cornean poate duce la ulcere corneene. Acestea trebuie gestionate prompt și conform indicațiilor clinice de către un specialist în oftalmologie. Ulcerul cornean, prin definiție, înseamnă un defect epitelial cu infiltrare stromală subiacente.

^c Dacă trombocitopenia este considerată a fi legată de boală, nu este însoțită de sângerare și se recuperează cu transfuzie la $>25 \times 10^9/L$ plachete, continuarea tratamentului la doza curentă poate fi luată în considerare.

Alte categorii speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mult (vezi pct.4.8 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară (eGFR 60-89 mL/minut), moderată (eGFR 30-59 mL/minut), severă (eGFR < 30 mL/minut care nu necesită dializă) sau boală renală în stadiu terminal (eGFR < 15 mL/minut care necesită dializă) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală mai mare decât limita superioară a valorilor normale [ULN] până la $\leq 1,5 \times ULN$ și orice nivel de AST sau bilirubină totală $\leq ULN$ cu AST $> ULN$). Există date limitate pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală mai mare decât $1,5 \times ULN$ până la $\leq 3,0 \times ULN$ și orice nivel de AST), sau pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (bilirubină totală mai mare decât $> 3,0 \times ULN$ și orice nivel de AST) pentru a susține recomandarea dozei; Blenrep ar trebui utilizat la acești pacienți numai dacă beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale (vezi pct. 5.2).

Greutatea corporală

Blenrep se administrează pe baza greutății corporale actuale inițiale și a fost studiat la pacienți cu greutatea corporală între 37 - 170 kg (vezi pct. 5.2). În cazul unor modificări ale greutății corporale de $>10\%$ pe parcursul tratamentului, se va recalcula doza pe baza greutății corporale actuale la momentul administrării.

Copii și adolescenți

Nu există date relevante privind utilizare Blenrep la copii și adolescenți pentru tratamentul mielomului multiplu recidivant sau refractar.

Metoda de administrare

Blenrep se administrează doar prin perfuzie și utilizând o pompă de infuzie intravenoasă alături de un set de infuzie din clorură de polivinil sau poliolefină pe o perioadă de aproximativ 30 de minute. În caz de reacție asociată perfuziei (IRR), timpul de administrare poate fi extins peste 30 de minute, cu condiția ca timpul total de utilizare, inclusiv atât pregătirea, cât și administrarea dozei, să nu depășească durata permisă de 6 ore.

Blenrep nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau bolus.

Blenrep trebuie diluat înainte de administrare.

Filtrarea soluției diluate nu este necesară. Cu toate acestea, dacă soluția diluată este filtrată, se recomandă utilizarea unui filtru pe bază de polietersulfon (PES) de $0,2 \mu m$ sau $0,22 \mu m$.

Pentru instrucțiuni privind diluarea, precauțiile înainte de manipularea sau administrarea

medicamentului, manipularea și eliminarea flacoanelor, consultați pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în 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.

Reacții adverse oculare

Reacții adverse oculare (de exemplu, vedere încețoșată, sindrom de ochi uscat, iritație oculară și fotofobie) au fost raportate în timpul tratamentului cu Blenrep. Cele mai frecvent raportate constatări la examinarea corneei includ keratopatie punctiformă superficială, modificări epiteliale de tip microchist și opacifiere, cu sau fără modificări ale acuității vizuale sau simptome. Modificările clinice semnificative ale acuității vizuale pot fi asociate cu dificultăți temporare în conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor (vezi pct. 4.7 și 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să evite temporar activitățile precum conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor în cazul apariției simptomelor vizuale (vezi pct. 4.7) și să raporteze prompt orice modificare a vederii. Se recomandă monitorizarea oftalmologică regulată.

Medicii trebuie, de asemenea, să încurajeze pacienții să le comunice orice tulburare oculară. Examinările oftalmologice, inclusiv evaluarea acuității vizuale și examinarea cu lampă cu fantă, trebuie efectuate înainte de fiecare dintre primele 4 doze de Blenrep și pe parcursul tratamentului, conform indicației clinice.

Pacienții trebuie sfătuiți să administreze lacrimi artificiale fără conservanți de cel puțin 4 ori pe zi în timpul tratamentului. Pacienții trebuie să evite purtarea lentilelor de contact până la finalul tratamentului. Lentilele de contact terapeutice pot fi utilizate doar la indicația unui oftalmolog. Pacienții care prezintă constatări corneene (keratopatii precum keratopatia punctiformă superficială sau depozite de tip microchist), cu sau fără modificări ale acuității vizuale, pot necesita modificarea dozei (spațiere și/sau reducere) sau întreruperea tratamentului, în funcție de severitate (vezi Tabelul 3).

Au fost raportate cazuri cu modificări ale plexului nervos subbazal al corneei (de exemplu, fragmentarea fibrelor nervoase și pierderea acestora), care au dus la hipoestezie corneeană, precum și cazuri de ulcere corneene (keratită ulcerativă și infecțioasă) (vezi pct. 4.8). Acestea trebuie gestionate prompt și conform indicațiilor clinice de către un specialist în oftalmologie. Tratamentul cu Blenrep trebuie întrerupt până la vindecarea ulcerului corneean (vezi Tabelul 3).

Trombocitopenie

Evenimente trombocitopenice (trombocitopenie și scăderea numărului de trombocite) au fost raportate în timpul tratamentului cu Blenrep. Trombocitopenia poate duce la episoade grave de sângerare, inclusiv hemoragii gastrointestinale și intracraniene (vezi pct.4.8).

Hemoleucograma completă (HLG) cu formulă leucocitară și inclusiv numărul de trombocite trebuie monitorizate frecvent pe parcursul tratamentului. Pacienții care dezvoltă trombocitopenie de Grad 3 sau 4 sau care urmează tratament concomitent cu anticoagulante pot necesita o monitorizare mai frecventă și pot fi gestionați prin spațierea sau reducerea dozei (vezi Tabelul 3). Se poate administra terapie de susținere (de exemplu, transfuzie de trombocite) conform practicii medicale standard.

Reacții asociate perfuziei

Reacții asociate perfuziei (IRR) au fost raportate la utilizarea Blenrep. Majoritatea reacțiilor IRR au fost de Grad 1 sau 2 și s-au rezolvat în aceeași zi (vezi pct. 4.8). Dacă apare o reacție de Grad 2 sau

mai mare în timpul administrării, debitul perfuziei trebuie redus sau perfuzia oprită, în funcție de severitatea simptomelor. Se va institui tratamentul medical adecvat și se va relua perfuzia la un debit mai lent dacă starea pacientului este stabilă. În cazul apariției unei IRR de Grad 2 sau mai mare, se va lua în considerare premedicația pentru perfuziile următoare (vezi Tabelul 3).

Pneumonită

Au fost observate cazuri de pneumonită, inclusiv evenimente letale, în timpul tratamentului cu Blenrep. Pacienții cu simptome pulmonare noi sau agravate fără cauză evidentă (de exemplu, tuse, dispnee) trebuie evaluați pentru a exclude pneumonita. În caz de pneumonită suspectată sau confirmată de Grad 3 sau mai mare, se recomandă întreruperea tratamentului cu Blenrep și inițierea tratamentului adecvat.

Reactivarea virusului hepatitic B

Reactivarea virusului hepatitic B (VHB) poate apărea la pacienții tratați cu medicamente care acționează asupra limfocitelor B, inclusiv Blenrep, și în unele cazuri poate conduce la hepatită fulminantă, insuficiență hepatică și deces. Pacienții cu serologie pozitivă pentru VHB trebuie monitorizați pentru semne clinice și de laborator de reactivare a VHB, conform ghidurilor clinice. La pacienții care dezvoltă reactivare a VHB în timpul tratamentului cu Blenrep, tratamentul trebuie întrerupt și se va administra terapie conform recomandărilor clinice.

Excipienți cu efect cunoscut

Polisorbat 80

Acest medicament conține polisorbat 80 (E433), care poate provoca reacții alergice. Fiecare flacon de 70 mg conține 0,28 mg de polisorbat 80 (E433) în 1,4 mL de soluție reconstituită extrasă, iar fiecare flacon de 100 mg conține 0,4 mg de polisorbat 80 (E433) în 2 mL de soluție reconstituită extrasă.

Sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase. Pe baza datelor *in vitro* și clinice disponibile, există un risc scăzut de interacțiuni medicamentoase farmacocinetice sau farmacodinamice pentru belantamab mafodotin. Evaluările farmacocinetice clinice ale belantamab mafodotin în asociere cu borteomib, lenalidomidă, pomalidomidă și/sau dexametazonă nu au indicat nicio interacțiune medicamentoasă relevantă din punct de vedere clinic între belantamab mafodotin și aceste medicamente cu moleculă mică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/Contracepția la femei și bărbați

Femei

Starea de graviditate a femeilor cu potențial fertil trebuie verificată înainte de inițierea tratamentului cu Blenrep. Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Blenrep și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză.

Bărbați

Bărbații cu parteneră femeie cu potențial fertil trebuie să utilizeze o contracepție eficientă în timpul tratamentului cu Blenrep și timp de cel puțin 6 luni după ultima doză.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea belantamab mafodotin la femeile gravide. Pe baza mecanismului de acțiune al componentei citotoxice monometil auristatină F (MMAF), belantamab mafodotin poate provoca leziuni embrio-fetale atunci când este administrat unei femei gravide (vezi pct. 5.3). Imunoglobulinele umane (IgG) traversează bariera placentară și, fiind un IgG, există potențial de transmitere al belantamab mafodotin de la mamă la fătul în dezvoltare.

Blenrep nu este recomandat în timpul sarcinii decât dacă beneficiile pentru mamă depășesc riscurile potențiale pentru făt. Dacă o femeie gravidă trebuie să fie tratată, aceasta trebuie să fie informată în mod clar cu privire la riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă belantamab mafodotin se excretată în laptele uman. Imunoglobulina G (IgG) este prezentă în laptele uman în cantități mici. Deoarece belantamab mafodotin este un anticorp monoclonal IgG umanizat, pe baza mecanismului său de acțiune, acesta poate provoca reacții adverse grave la nou-născuții alăptați sau la sugarii mamelor tratate.

Blenrep nu trebuie utilizat în timpul alăptării și alăptarea trebuie evitată timp de cel puțin 3 luni după ultima doză de Blenrep.

Fertilitatea

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

Prin urmare, medicii pot sfătui femeile și bărbații cu potențial fertil tratați cu Blenrep care doresc copii în viitor cu privire la conservarea fertilității.

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 și de a utiliza utilaje.

Pacienții trebuie sfătuiți să fie precauți atunci când conduc vehicule sau utilizează utilaje în timpul tratamentului cu Blenrep, deoarece acesta poate afecta vederea pacienților și le poate influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a utiliza utilaje datorită impactului asupra acuității vizuale și altor reacții adverse oculare (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (de orice grad) au fost rezultatele examenului corneei (inclusiv keratopatie) (84%), acuitate vizuală redusă (81%), , trombocitopenie (62%), vedere încețoșată (52%), ochi uscat (36%), senzație de corp străin în ochi (32%), fotofobie (30%), iritație oculară (28%), neutropenie (27%), anemie (23%), diaree (23%), neuropatii (23%) și durere oculară (21%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave (orice grad) au fost pneumonie (9%), pirexie (4%), COVID-19 (3%), pneumonie COVID-19 (3%) și trombocitopenie (2%).

Proporția de subiecți cu întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 24%. Cea mai frecventă reacție adversă care a condus la întreruperea tratamentului au fost evenimentele oculare (7%).

Frecvența reducerii dozei din cauza reacțiilor adverse a fost de 63%. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la reducerea dozei au fost evenimente oculare (39%), trombocitopenie (12%), scăderea numărului de trombocite (6%), neutropenie (4%), oboseală (3%) și scăderea numărului de neutrofile (2%).

Frecvența spațierii dozei din cauza reacțiilor adverse a fost de 83%. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la spațierea dozei au fost evenimentele oculare (67%), trombocitopenia (16%), COVID-19 (11%), scăderea numărului de trombocite (8%), neutropenie (8%), infecție a tractului respirator superior (7%), pneumonie (7%), diaree (4%), pirexie (4%), scăderea numărului de neutrofile (4%), neuropatie senzorială periferică (4%), bronșită (3%), pneumonie COVID-19 (3%), cataractă (3%), neuropatie periferică (3%) și creșterea alanin aminotransferazei (3%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe frecvențele reacțiilor adverse din toate cauzele, la pacienții cu mielom multiplu expuși la belantamab mafodotin, pentru care, după o evaluare amănunțită, o relație cauzală între medicament și reacția adversă este cel puțin o posibilitate rezonabilă.

Siguranța belantamab mafodotin a fost evaluată la mai mult de 7500 de pacienți cu mielom multiplu, inclusiv 516 pacienți care au primit belantamab mafodotin în combinații triple în cadrul studiilor DREAMM-6 (un studiu de explorare a dozei de fază 1/2, deschis), DREAMM-7 și DREAMM-8, 312 pacienți care au primit belantamab mafodotin ca monoterapie în cadrul studiilor DREAMM-2 și DREAMM-3, și inclusiv la pacienții în perioada de după punerea pe piață.

Reacțiile adverse sunt enumerate în Tabelul 4 pe clase de organe și sisteme și în funcție de frecvență.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea scăderii gravității. Frecvențele sunt definite după cum urmează:

Foarte frecvente: $\geq 1/10$

Frecvente: $\geq 1/100$ până la $< 1/10$

Mai puțin frecvente: $\geq 1/1\,000$ până la $< 1/100$

Rare: $\geq 1/10\,000$ până la $< 1/1\,000$

Foarte rare: $< 1/10\,000$

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile

Tabelul 4: Reacții adverse la pacienții cu mielom multiplu tratați cu belantamab mafodotin în studiile clinice și după punerea pe piață

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență	Incidență (%)	
			Orice grad	Gradul 3-4
Infecții și infestări	COVID-19	Foarte frecvente	18	3
	Infecție a tractului respirator superior	Foarte frecvente	15	<1
	Pneumonie	Foarte frecvente	13	7
	Infecție a tractului urinar	Frecvente	9	2
	Bronșită	Frecvente	5	<1
	Pneumonie COVID-19	Frecvente	3	2
	Reactivarea hepatitei B	Rare	<1	<1
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie ^a	Foarte frecvente	62	47
	Neutropenie ^b	Foarte frecvente	27	22
	Anemie	Foarte frecvente	23	12
	Limfopenie ^c	Foarte frecvente	10	7
	Leucopenie ^d	Frecvente	9	4
	Neutropenie febrilă	Frecvente	1	1
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipogammaglobulinemie	Frecvente	2	<1

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență	Incidență (%)	
			Orice grad	Gradul 3-4
Tulburări metabolice și de nutriție	Scăderea apetitului	Frecvente	8	<1
Tulburări psihice	Insomnie	Foarte frecvente	13	1
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie ^e	Foarte frecvente	23	2
Tulburări oculare	Constatări la examenul corneei (inclusiv keratopatia) ^{f, g}	Foarte frecvente	84	62
	Acuitate vizuală redusă ^f	Foarte frecvente	81	50
	Vedere încețoșată	Foarte frecvente	52	13
	Sindrom de ochi uscat	Foarte frecvente	36	5
	Senzație de corp străin în ochi	Foarte frecvente	32	2
	Fotofobie	Foarte frecvente	30	1
	Iritație oculară	Foarte frecvente	28	3
	Durere oculară	Foarte frecvente	21	<1
	Cataractă	Foarte frecvente	13	4
	Afectare vizuală	Frecvente	8	5
	Lacrimație crescută	Frecvente	5	<1
	Diplopie	Frecvente	3	<1
	Prurit ocular	Frecvente	2	<1
	Disconfort ocular	Frecvente	1	<1
	Ulcer cornean ^h	Frecvente	1	<1
	Hipoestezie corneană	Frecvență necunoscută	-	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Foarte frecvente	11	<1
	Dispnee	Frecvente	9	1
	Pneumonită	Foarte frecvente	<1	<1
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente	23	2
	Greață	Foarte frecvente	17	<1
	Constipație	Foarte frecvente	15	<1
	Vărsături	Frecvente	7	<1
Tulburări hepatobiliare	Creștere a valorilor concentrației plasmatice a aspartataminotransferazei	Foarte frecvente	15	2
	Creștere a valorilor concentrației plasmatice a alaninaminotransferazei	Foarte frecvente	13	3
	Creștere a valorilor concentrației plasmatice a gama glutamiltransferazei	Foarte frecvente	11	5
	Tulburări vasculare porto-sinusoidale	Rare	<1	<1
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată	Frecvente	4	<1

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență	Incidență (%)	
			Orice grad	Gradul 3-4
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Foarte frecvente	11	<1
	Dureri de spate	Foarte frecvente	11	1
	Creștere a valorilor concentrației plasmatice a creatin-fosfokinazei	Frecvente	3	1
Tulburări renale și urinare	Albuminurie ^j	Frecvente	3	<1
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Foarte frecvente	19	3
	Oboseală	Foarte frecvente	18	<1
	Pirexie	Frecvente	6	1
	Astenie	Frecvente		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacții legate de administrare în perfuzie ^k	Frecvente	11	<1

^a Include trombocitopenie și scăderea numărului de trombocite.

^b Include neutropenia și scăderea numărului de neutrofile.

^c Include limfopenie și scăderea numărului de limfocite.

^d Include leucopenie și scăderea numărului de globule albe.

^e Include neuropatie senzorială periferică, neuropatie periferică, nevralgie, polineuropatie, neuropatie motorie periferică, pierdere senzorială, neuropatie senzoriomotorie periferică.

^f Bazat pe rezultatele examinării oftalmologice.

^g Include keratopatie punctată superficială, modificări epiteliale de tip microchist, model de colorare a vortexului punctat, ceață subepitelială, defecte ale epiteliului cornean și opacitate stromală cu sau fără modificări ale acuității vizuale.

^h Include cheratită infecțioasă și cheratită ulcerativă.

ⁱ Semnele sau simptomele pot include teste anormale ale funcției hepatice, hipertensiune portală, varice și ascită.

^j Include albuminurie, prezența albuminei în urină, creșterea raportului albumină/creatinină în urină și microalbuminurie.

^k Include reacții adverse determinate a fi asociate perfuziei. Reacțiile asociate perfuziei pot include, dar nu se limitează la pirexie, frisoane, diaree, greață, astenie, hipertensiune arterială, letargie și tahicardie.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții adverse oculare

În cadrul seturilor de date grupate din 3 studii de belantamab mafodotină în asociere cu alte terapii (n = 516), DREAMM-6 (un studiu de explorare a dozei de fază 1/2, deschis), DREAMM-7 și DREAMM-8, au fost raportate evenimente oculare și au inclus rezultate ale examinării oftalmologice și reacții adverse oculare. Cele mai frecvente (>25%) au fost acuitatea vizuală redusă (90%), rezultatele examenului cornean pe baza rezultatelor examenului oftalmologic (89%), vedere încețoșată (62%), sindrom de ochi uscat (44%), senzație de corp străin în ochi (40%), fotofobie (37%), iritație oculară (35%) și durere oculară (27%).

Rezultatele examenului cornean (keratopatii cum ar fi keratopatia punctată superficială și depozitele de tip microcist) au fost raportate pe baza rezultatelor examenului oftalmologic ca fiind de gradul 1 la 5% dintre pacienți, de gradul 2 la 14%, de gradul 3 la 59% și de gradul 4 la 12%. Cazurile de ulcer cornean

(cheratită ulcerativă și infecțioasă) au fost raportate la < 1% dintre pacienți (n = 5). Cel puțin 1 constatare la examinarea corneei sau eveniment legat de BCVA (grad ≥ 2) a fost raportat de 86% dintre pacienți.

Tabelul 5 include un rezumat al scăderii vederii la pacienții cu valori inițiale normale (acuitate vizuală echivalentă Snellen 20/25 sau mai bună la cel puțin un ochi) și rezultatele examinării corneei din datele grupate ale belantamab mafodotină în asociere cu alte terapii.

Tabelul 5: Durata medie și rezoluția primelor evenimente oculare în studiile clinice (DREAMM-6, DREAMM-7, DREAMM-8; n = 516)

	Reducerea bilaterală a BCVA		Rezultate ale examinării corneei (evenimente de gradul 2+)
	20/50 sau mai grav	20/200 sau mai grav	
Pacienți cu eveniment, n (%)	161 (31)	8 (2)	423 (82)
Timpul median până la prima apariție (zile)	85	99	43
Îmbunătățirea primului eveniment, n (%)	155 (96)	8 (100)	NA
Rezolvarea primului eveniment ^b , n (%)	145 (90) ^c	6 (75) ^c	355 (84) ^d
Timpul median până la rezolvarea primului eveniment, zile (interval)	57 (8, 908)	86.5 (22, 194)	106 (8, 802)
Primul eveniment ^b în desfășurare, n (%), n (%)	16 (10)	2 (25)	68 (16)
Sub tratament și urmărire continuă, n (%)	3 (2)	-	4 (<1)
Tratamentul întrerupt și urmărirea continuă, n (%)	2 (1)	-	8 (2)
Tratament întrerupt și urmărire încheiată, n (%)	11 (7)	2 (25)	56 (13)

NA = Nu se aplică.

^a Îmbunătățirea valorii a fost definită ca nemaifiind 20/50, sau 20/200, sau mai grav la cel puțin un ochi.

^b La momentul finalizării (DREAMM-6: 28 FEB 2023; DREAMM-7: 02 OCT 2023; DREAMM-8: 29 JAN 2024).

^c Rezoluția BCVA a fost definită ca fiind 20/25 sau mai bună în cel puțin un ochi.

^d Rezoluția rezultatelor examenului cornean a fost definită ca fiind de grad 1 sau mai bun pe baza rezultatelor examenului oftalmologic.

Reacții asociate perfuziei

În DREAMM-6, DREAMM-7 și DREAMM-8 (n = 516), incidența IRR a fost de 6%. Aproape toate IRR au fost raportate ca grad 1 (2%) și grad 2 (4%), în timp ce < 1% au prezentat IRR de grad 3. Un pacient a întrerupt tratamentul din cauza IRR. Incidența IRR-urilor a fost de 4% în timpul administrării primei perfuzii, < 1% în timpul celei de-a doua perfuzii și 2% în timpul perfuziilor ulterioare. IRR-urile au fost gestionate la 3% dintre pacienții cu un eveniment prin reducerea dozei și la 41% prin spațierea dozei, în timp ce 50% au necesitat premedicație suplimentară.

Trombocitopenie

În DREAMM-6, DREAMM-7 și DREAMM-8 (n = 516), evenimentele trombocitopenice (trombocitopenie și scăderea numărului de trombocite) au apărut la 74% dintre pacienți. Evenimente trombocitopenice de gradul 2 au apărut la 10% dintre pacienți, gradul 3 la 26% și gradul 4 la 33%. Sângerări semnificative din punct de vedere clinic ($\geq$ Gradul 2) au apărut la 5% dintre pacienții cu niveluri concomitente scăzute ale trombocitelor (Gradele 3 până la 4). Aceste evenimente hemoragice semnificative clinic au inclus: trombocitopenie, scăderea numărului de trombocite, epistaxis, hemoragie urinară, hemoragie hemoroidală, hemoragie gastrointestinală, hemoragie bucală, hemoragie cerebrală și hematurie și au fost de gradul 2 la < 1%, de gradul 3 la 2%, de gradul 4 la 3% și de gradul 5 la < 1%.

dintre pacienți. Timpul median până la debutul primei apariții a trombocitopeniei a fost de 8 zile (interval: 1, 659). Durata mediană a primei apariții a trombocitopeniei a fost de 15 zile (interval: 1, 361). Trombocitopenia a fost gestionată la 35% dintre pacienții cu un eveniment prin reducerea dozei și la 44% prin întârzierea dozei, în timp ce 2% au necesitat întreruperea permanentă.

Infecții

În cadrul DREAMM-6, DREAMM-7 și DREAMM-8 (n = 516), COVID-19 a fost raportat la 23% dintre pacienți, cu 4% în gradul 3 și < 1% în gradul 4. Un rezultat fatal a apărut la < 1% dintre pacienți, 16% au avut un eveniment care a condus la spațierea dozei, în timp ce < 1% au necesitat întreruperea permanentă.

În cadrul DREAMM-6, DREAMM-7 și DREAMM-8 (n = 516), pneumonia a fost raportată la 18% dintre pacienți, cu 9% în gradul 3 și < 1% în gradul 4. Dintre cazurile de pneumonie apărute, 2% au avut un rezultat fatal, < 1% au condus la reducerea dozei, 11% au condus la spațierea dozei, în timp ce 2% au necesitat întreruperea permanentă.

În cadrul DREAMM-6, DREAMM-7 și DREAMM-8 (n = 516), pneumonia COVID-19 a fost raportată la 5% dintre pacienți, cu 3% în gradul 3 și < 1% în gradul 4. Un rezultat fatal a apărut la 1% dintre pacienți, 4% au avut un eveniment care a condus la spațierea dozei, în timp ce < 1% au necesitat întreruperea permanentă.

Vârșnici

În DREAMM-6, DREAMM-7 și DREAMM-8 (n = 516), 226 de pacienți aveau vârsta mai mică de 65 de ani, 211 pacienți aveau vârsta cuprinsă între 65 și mai mică de 75 de ani și 79 de pacienți aveau vârsta de 75 de ani sau mai mult.

Evenimentele adverse grave au apărut la 45% dintre pacienții cu vârsta mai mică de 65 de ani, comparativ cu 60% la cei cu vârsta cuprinsă între 65 și mai mică de 75 de ani și 56% la cei cu vârsta de 75 de ani sau mai mult. Cea mai frecventă reacție adversă gravă a fost pneumonia la 9% dintre pacienții cu vârsta mai mică de 65 de ani, 17% la grupul cu vârsta cuprinsă între 65 și mai puțin de 75 de ani și 9% la grupul cu vârsta de 75 de ani și peste.

Evenimentele oculare (gradul 3 sau 4) au apărut la 76% dintre pacienții cu vârsta sub 65 de ani, comparativ cu 79% în rândul celor cu vârsta cuprinsă între 65 și mai puțin de 75 de ani și 71% în rândul celor cu vârsta de 75 de ani sau mai mult.

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 există un antidot specific cunoscut pentru supradozajul cu belantamab mafodotin. În caz de supradozaj suspectat, pacienții trebuie monitorizați pentru semne sau simptome de reacții adverse, iar tratamentul de susținere adecvat trebuie instituit.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali și conjugate anticorpi-medicament; cod ATC: L01FX15

Mecanism de acțiune

Belantamab mafodotin este un anticorp monoclonal umanizat de tip IgG1 kappa, conjugat cu un agent citotoxic, mcMMAF. Belantamab mafodotin se leagă de BCMA pe suprafața celulară și este rapid internalizat. Odată ajuns în interiorul celulei tumorale, agentul citotoxic (cys-mcMMAF) este eliberat, perturbând rețeaua de microtubuli, ceea ce duce la oprirea ciclului celular și la apoptoză. Anticorpul mediază, de asemenea, recrutarea și activarea celulelor efectoare imune, determinând moartea celulelor tumorale prin citotoxicitate celulară dependentă de anticorp și fagocitoză. Apoptoza indusă de belantamab mafodotin este însoțită de markeri ai morții celulare imunogenice, ceea ce poate contribui la un răspuns imun adaptativ împotriva celulelor tumorale.

Efecte farmacodinamice

Electrofiziologia cardiacă

Belantamab mafodotin sau cys-mcMMAF nu au determinat prelungiri semnificative ale intervalului QTc (>10 ms) la doze de până la 3,4 mg/kg administrate o dată la 3 săptămâni.

Imunogenitate

Anticorpul anti-medicament (ADA) au fost rar detectați. Nu s-au observat dovezi că ADA au avut un impact asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul DREAMM-7: belantamab mafodotin în combinație cu bortezomib și dexametazonă

Eficacitatea și siguranța belantamab mafodotin în combinație cu bortezomib și dexametazonă (Bvd) au fost investigate într-un studiu multicentric, randomizat (1:1), deschis, de fază 3, realizat pe pacienți cu mielom multiplu (MM) recidivat după cel puțin o linie terapeutică anterioară.

În brațul Bvd (N = 243), pacienții au primit belantamab mafodotin 2,5 mg/kg prin perfuzie intravenoasă o dată la 3 săptămâni, în ziua 1 a fiecărui ciclu; bortezomib 1,3 mg/m² (subcutanat) în zilele 1, 4, 8 și 11 ale ciclurilor 1-8 (cicluri de 21 zile); și dexametazonă 20 mg (perfuzie intravenoasă sau oral) în ziua administrării bortezomibului și în ziua următoare. În brațul comparator (Dvd: daratumumab, bortezomib, dexametazonă) (N = 251), pacienții au primit daratumumab 16 mg/kg (IV) în cicluri de 21 zile: săptămânal în ciclurile 1-3 și o dată la 3 săptămâni în ciclurile 4-8. Schemele dexametazonă și bortezomib au avut același regim de administrare în ambele brațe. Tratamentul a continuat până la progresia bolii, deces, toxicitate inacceptabilă, retragerea consimțământului sau sfârșitul studiului. Stratificarea pacienților s-a făcut după Sistemul Internațional de Stadializare Revizuit (R-ISS), expunerea anterioară la bortezomib și numărul liniilor terapeutice anterioare.

Criteriile principale de eligibilitate au inclus diagnosticul confirmat de MM conform criteriilor IMWG, tratament anterior cu cel puțin o linie terapeutică și progresia documentată a bolii în timpul sau după ultima terapie. Pacienții au fost excluși dacă au avut intoleranță la bortezomib, refractaritate la bortezomib administrat de două ori pe săptămână, tratament anterior cu terapie țintită BCMA, neuropatie periferică ≥ grad 2 sau durere neuropată în curs, sau boală epitelială corneană activă, cu excepția keratopatiei punctate ușoare.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără progresia bolii (FPS), evaluată de un Comitet Independent de Revizuire (IRC), în baza criteriilor IMWG pentru MM.

Eficacitatea a fost evaluată la un total de 494 pacienți în studiul DREAMM-7. Demografia și caracteristicile inițiale au fost similare între cele două brațe: vârsta mediană 65 ani (36% între 65-74 ani, 14% ≥ 75 ani); 55% bărbați, 45% femei; 83% caucazieni, 12% asiatici, 4% de culoare, <1% rasă mixtă; stadiul R-ISS la screening I (41%), II (53%), III (5%); 28% cu risc citogenetic ridicat; mediana de 1 linie de tratament anterior; 8% cu boală extramedulară (EMD) prezentă; dintre cei tratați (N = 488), statusul de performanță conform grupului Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG): 0 (48%), 1 (48%), sau 2 (4%). În brațul Bvd, 90% au primit anterior un tratament cu inhibitor al

proteazomului (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), 81% terapie imunomodulatoare (lenalidomid, thalidomid, pomalidomid), și 67% transplant autolog de celule stem (ASCT). 9% din pacienți au fost refractari la terapie inhibitoare de proteazom și 39% dintre pacienți refractari la terapie imunomodulatoare. În brațul DVd, 86% dintre pacienți au primit anterior terapie cu inhibitori de proteazom (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), 86% dintre pacienți au primit anterior terapie cu imunomodulatori (lenalidomidă, talidomidă, pomalidomidă), iar 69% dintre pacienți au primit anterior transplant autolog de celule stem (ASCT). Zece la sută dintre pacienți au fost refractari la terapia cu inhibitori de proteazom și 41% dintre pacienți au fost refractari la terapia cu imunomodulatori.

Pacienții tratați cu belantamab mafodotin în combinație cu bortezomib și dexametazonă au prezentat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP, supraviețuirii globale (SG) și ratei de negativitate pentru boala minimă reziduală (BMR), comparativ cu daratumumab, bortezomib și dexametazonă. Rezultatele privind eficacitatea la momentul primei analize interimare (data de închidere: 2 octombrie 2023), cu excepția SG, unde datele sunt din a doua analiză interimară (7 octombrie 2024), sunt prezentate în Tabelul 6 și în Figurile 1 și 2.

Tabelul 6: Rezultate privind eficacitatea din studiul DREAMM-7:

	Belantamab mafodotin + bortezomib și dexametazonă (BVd) ^a N = 243	Daratumumab + bortezomib și dexametazonă (DVd) ^a N = 251
Criteriul principal		
Supraviețuire fără progresia bolii (SFP) ^b		
Număr (%) de pacienți cu eveniment	91 (37)	158 (63)
Mediana (luni) (95% ÎI) ^c	36,6 (28,4, NR)	13,4 (11,1, 17,5)
Raport de risc (95% ÎI) ^d	0,41 (0,31, 0,53)	
Valoare p ^e	<0,00001	
Criterii secundare		
Supraviețuire globală (SG)		
Număr (%) de pacienți cu eveniment	68 (28)	103 (41)
Mediana (luni) (95% ÎI) ^c	NR (NR, NR)	NR (41, NR)
Raport de risc (95% ÎI) ^d	0,58 (0,43, 0,79)	
Valoare p	0,00023	
Rata de negativitate a bolii minime reziduale (BRM) ^{b,f,g}		
Procent de pacienți (95% ÎI)	24,7 (19,4, 30,6)	9,6 (6,2, 13,9)
valoarea p ^h	<0,00001	

ÎI=interval de încredere; NR = Nerealizat.

^a Datele privind eficacitatea se bazează pe populația cu intenție de tratament (ITT).

^b Răspunsul s-a bazat pe IRC conform criteriilor IMWG.

^c Prin metoda Brookmeyer și Crowley.

^d Pe baza modelului de regresie Cox stratificat.

^e Valoare p unilaterală bazată pe testul log-rank stratificat.

^f Pentru pacienții cu răspuns complet sau mai bun.

^g Evaluat prin secvențiere de nouă generație (NGS) la pragul 10⁻⁵.

^h Valoare p bilaterală bazată pe testul Cochran-Mantel-Haenszel stratificat.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresie per IRC în DREAMM-7

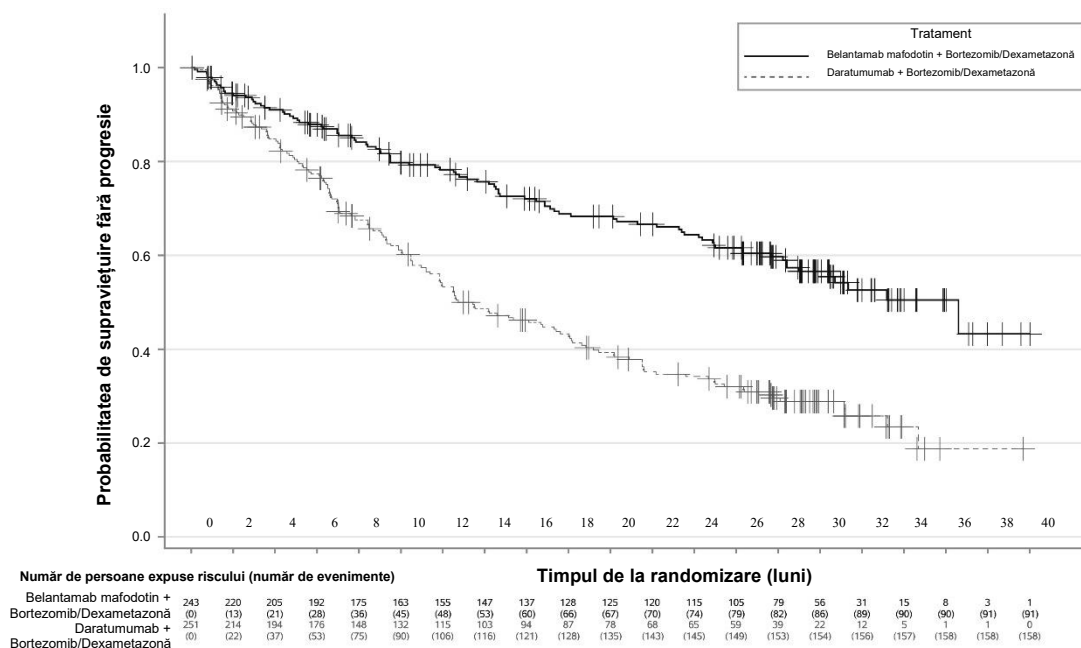
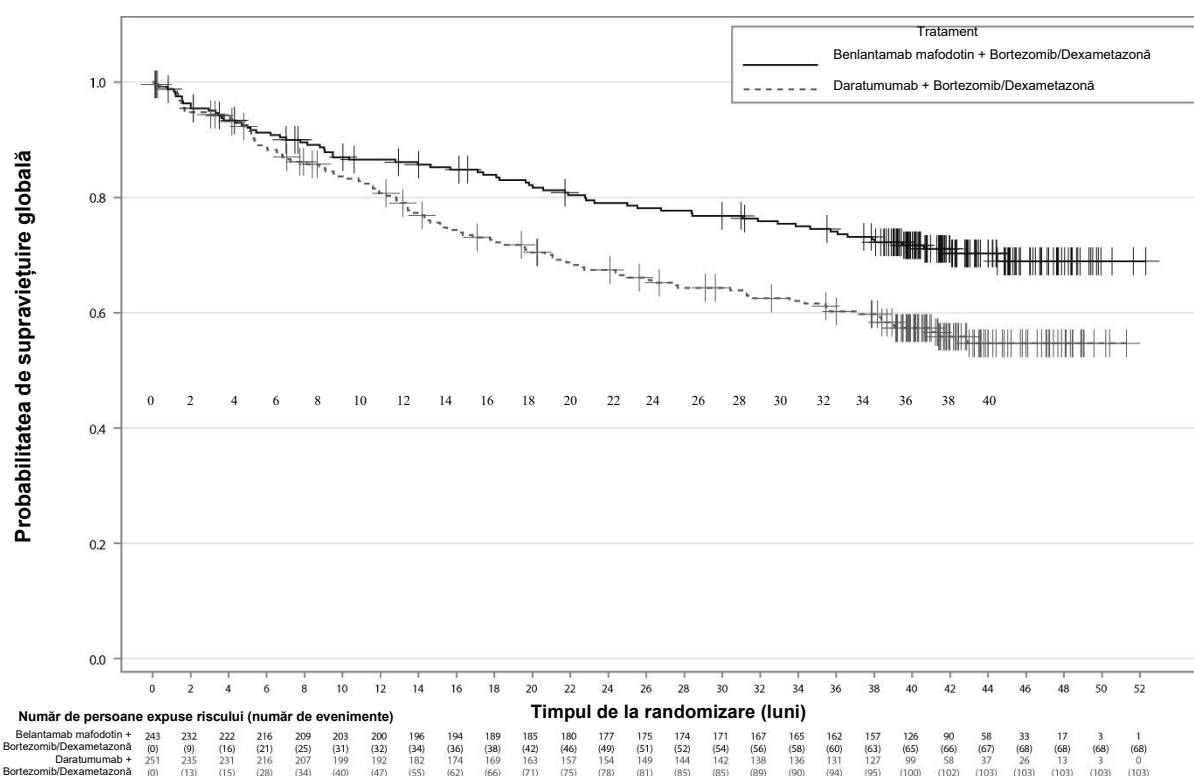


Figura 2: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale în DREAMM-7



DREAMM-8: belantamab mafodotin în combinație cu pomalidomid și dexametazonă

Eficacitatea și siguranța belantamab mafodotin în combinație cu pomalidomid și dexametazonă (BPd) au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat (1:1), deschis, de fază 3, efectuat la pacienți cu mielom multiplu (MM) recidivat după tratament cu cel puțin o linie terapeutică anterioară, inclusiv lenalidomid.

În brațul BPd (N = 155), pacienții au primit belantamab mafodotin 2,5 mg/kg prin perfuzie intravenoasă o dată în ziua 1 a ciclului 1 (ciclu de 28 zile), urmat de belantamab mafodotin 1,9 mg/kg

IV o dată la fiecare 4 săptămâni, în ziua 1 a ciclului 2 și ale celor următoare (cicluri de 28 zile); pomalidomid 4 mg administrat oral (PO) în zilele 1–21; și dexametazonă 40 mg PO în zilele 1, 8, 15 și 22 în toate ciclurile de 28 zile. În brațul comparator pomalidomid, bortezomib, dexametazonă (PVD) (N = 147), pacienții au primit pomalidomid 4 mg PO la trei săptămâni în zilele 1–14 ale fiecărui ciclu de 21 zile; bortezomib 1,3 mg/m² subcutanat în zilele 1, 4, 8 și 11 ale ciclurilor 1–8 și în zilele 1 și 8 în ciclurile ≥9 (21 zile); dexametazonă 20 mg PO în ziua administrării bortezomibului și în ziua următoare. Dexametazona 20 mg PO a fost administrată în ziua administrării bortezomib și în următoarea zi după. Doza de dexametazonă a fost redusă la jumătate la pacienții cu vârsta ≥75 ani. Tratamentul a continuat în ambele brațe până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă, retragerea consimțământului, inițierea altei terapii antineoplazice sau sfârșitul studiului/deces. Pacienții au fost clasificați în funcție de numărul de linii terapeutice anterioare, expunerea anterioară la bortezomib, tratament anterior anti-CD38 și statusul Sistemului Internațional de Stadializare SIS.

Criteriile principale de eligibilitate au inclus diagnostic confirmat de MM conform criteriilor IMWG, tratament anterior cu cel puțin o linie terapeutică, inclusiv lenalidomid, și progresia documentată a bolii în timpul sau după ultima terapie. Pacienții au fost excluși dacă au primit anterior pomalidomid sau au fost intoleranți la acesta, au fost tratați anterior cu terapie anti-BCMA sau aveau boală corneană activă cu excepția keratopatiei punctate ușoare.

Criteriul principal de eficacitate a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), evaluată de un Comitet Independent de Revizuire (IRC) pe baza criteriilor IMWG.

Un total de 302 pacienți au fost evaluați pentru eficacitate în studiul DREAMM-8. Caracteristicile demografice și de bază au fost similare în ambele brațe: vârsta mediană 67 ani (43% cu vârsta între 65–74 ani, 18% ≥75 ani); 60% bărbați, 40% femei; 86% caucazieni, 12% asiatici, <1% nativi hawaiieni sau din insulele Pacificului, <1% rasă mixtă; stadiul SIS la înrolare: I (59%), II (26%), III (15%); 33% cu risc citogenetic înalt; mediana de o linie anterioară de tratament; 10% cu boală extramedulară (EMD); status ECOG la cei tratați (N = 295): 0 (55%), 1 (42%), 2 (3%).

În brațul BPd, 100% dintre pacienți au primit anterior terapie imunomodulatoare (lenalidomid, thalidomid), 90% dintre pacienți au primit inhibitori de proteazom (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), 25% dintre pacienți au primit tratament anti-CD38 (daratumumab, isatuximab) și 64% transplant autolog de celule stem (ASCT). 82% dintre pacienți au fost refractari la imunomodulatori, 26% dintre pacienți au fost refractari la inhibitori de proteazom și 23% dintre pacienți au fost refractari la terapie anti-CD38. În brațul PVD, 100% dintre pacienți au primit anterior terapie imunomodulatoare (lenalidomid, thalidomid), 93% dintre pacienți au primit anterior inhibitori de proteazom (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), 29% dintre pacienți au primit anterior tratament anti-CD38 (daratumumab, isatuximab, anti-CD38), și 56% dintre pacienți au primit anterior ASCT. 76% dintre pacienți au fost refractari la terapii imunomodulatoare, 24% dintre pacienți au fost refractari la inhibitori de proteazom și 24% dintre pacienți au fost refractari la tratament anti-CD38.

Pacienții tratați cu belantamab mafodotin în combinație cu pomalidomid și dexametazonă au avut o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP în comparație cu pomalidomid, bortezomib și dexametazonă. Rezultatele privind eficacitatea la momentul primei analize interimare (data cut-off: 29 ianuarie 2024) sunt prezentate în Tabelul 7 și în Figurile 3 și 4.

Tabelul 7: Rezultate privind eficacitatea în studiul DREAMM-8

	Belantamab mafodotin + pomalidomidă + dexametazonă (BPd)^a N = 155	Pomalidomidă + bortezomib și dexametazonă (PVD)^a N = 147
Criteriul principal		

Supraviețuire fără progresia bolii (SFP) ^b		
Număr (%) de pacienți cu eveniment	62 (40)	80 (54)
Mediana (luni) (95% ÎÎ) ^c	NR (20,6, NR)	12,7 (9,1, 18,5)
Raport de risc (95% ÎÎ) ^d	0,52 (0,37, 0,73)	
Valoare p ^e	<0,001	
Criterii secundare ^h		
Supraviețuire globală (SG)		
Număr (%) de pacienți cu eveniment	49 (32)	56 (38)
Mediana (luni) (95% ÎÎ) ^c	NR (33, NR)	NR (25,2, NR)
Raport de risc (95% ÎÎ) ^d	0,77 (0,53, 1,14)	
Rata de negativitate a bolii minime reziduale (BRM) ^{b,i,j}		

ÎÎ=interval de încredere; NR = Nerealizat.

^a Datele privind eficacitatea se bazează pe populația cu intenție de tratament (ITT).

^b Răspunsul s-a bazat pe IRC conform criteriilor IMWG..

^c Prin metoda Brookmeyer și Crowley.

^d Durata medie de urmărire a fost de 21,8 luni.

^e La momentul închiderii (29 ianuarie 2024).

^f Pe baza modelului de regresie Cox stratificat

^g Valoare p unilaterală pe baza testului log-rank stratificat.

^h Rezultatele nu au atins semnificația statistică.

ⁱ Pentru pacienții cu răspuns complet sau mai bun.

^j Evaluat prin NGS la pragul 10⁻⁵.

Figura 3: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresie per IRC în DREAMM-8

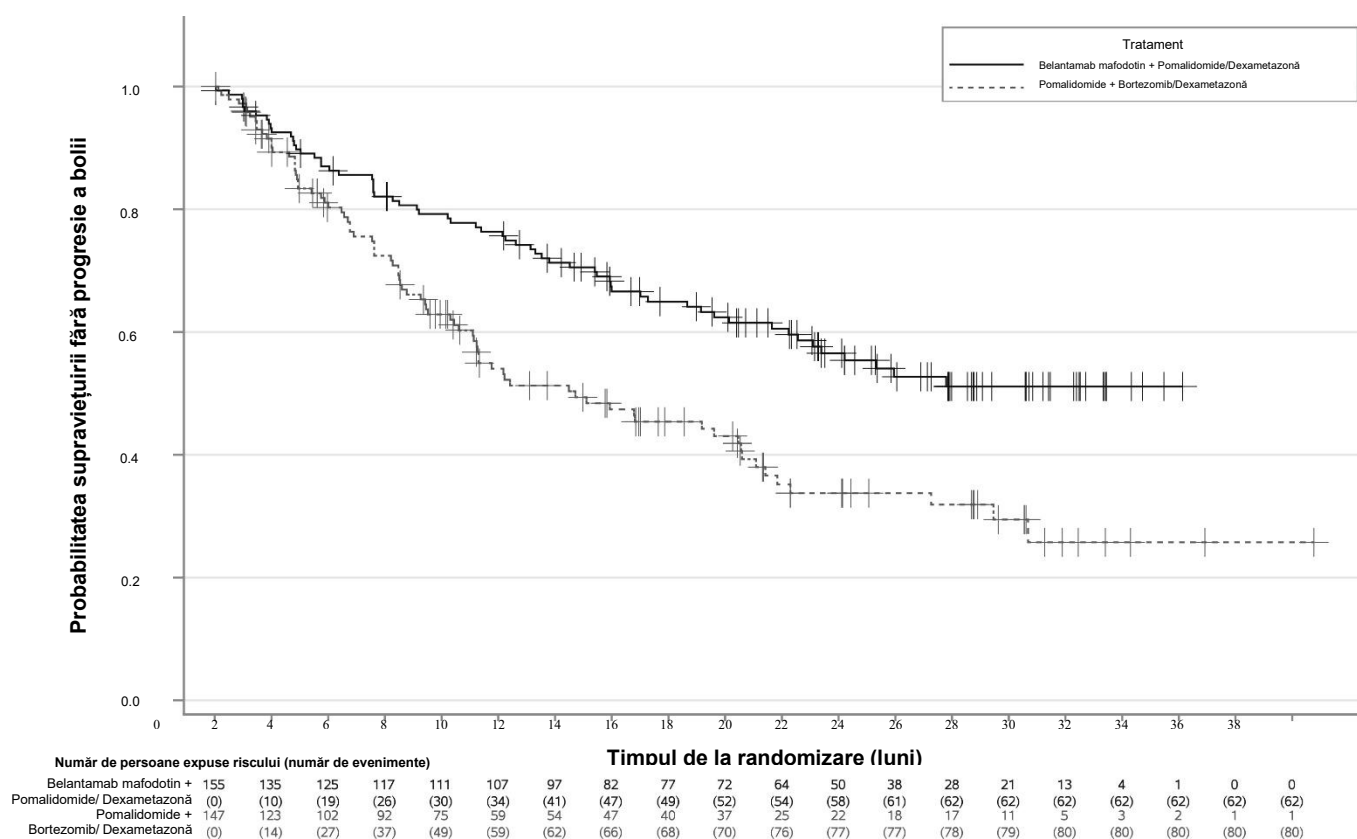
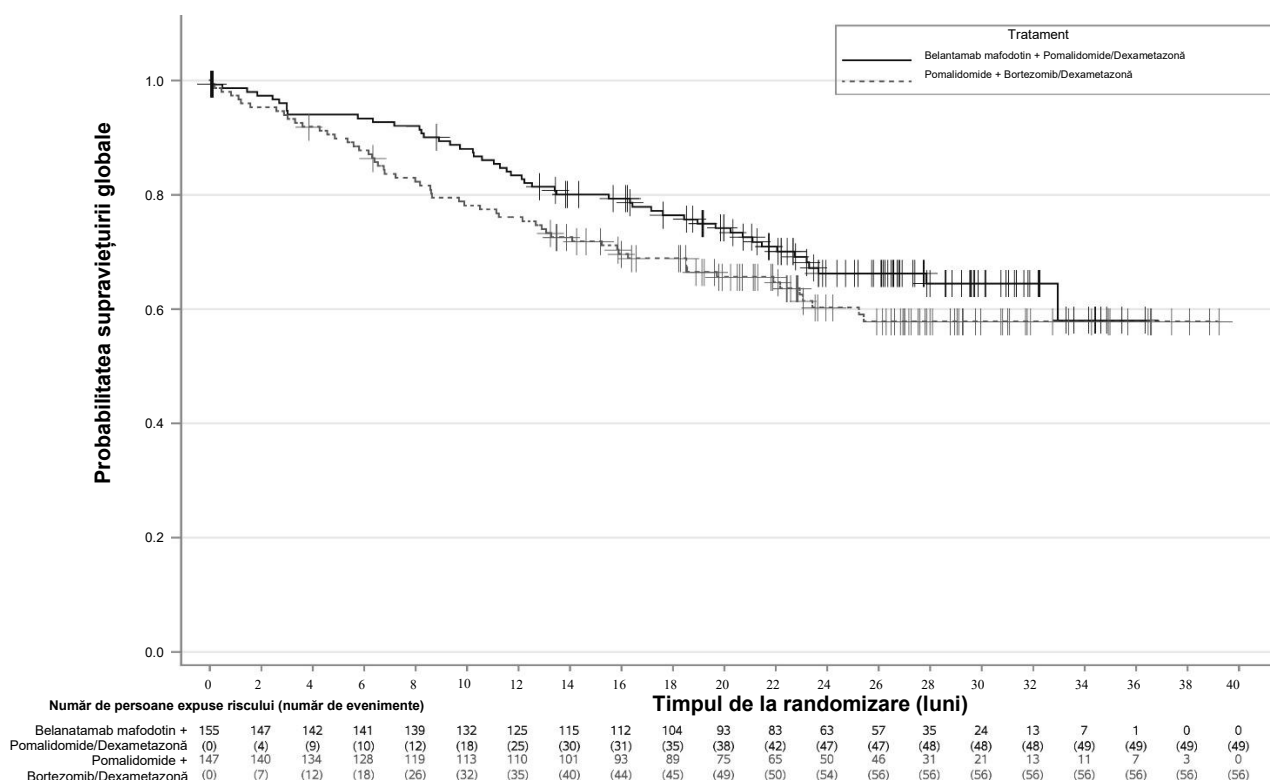


Figura 4: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale în DREAMM-8



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).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrația maximă pentru belantamab mafodotin ADC a apărut la sau la scurt timp după terminarea perfuziei, în timp ce concentrațiile cys-mcMMAF au atins vârful la ~24 de ore după administrare.

Tabelul 8 descrie farmacocinetica belantamab mafodotin pentru doze de 2,5 mg/kg în ciclul 1 Ziua 1 la sfârșitul primului interval de 3 săptămâni.

Tabelul 8: Farmacocinetica belantamab mafodotin la sfârșitul primului interval de 3 săptămâni.

	ASC ^b	C _{medie21}	C _{max}	C _{tau}
ADC (%)	3950 mcg•h/mL (30,6)	7,83 mcg/mL (30,6)	43,7 mcg/mL (22,1)	2,03 mcg/mL (62,5)
cys-mcMMAF (%)	94,2 ng•h/mL (42,3)	0,243 ng/mL (42,4)	0,976 ng/mL (45,3)	—

ADC = anticorp medicament conjugat; ASC = aria de sub curbă;; C_{medie21} = concentrația medie de belantamab mafodotin în 21 de zile;; C_{max} = concentrația plasmatică maximă; C_{tau} = concentrația la sfârșitul unui interval de dozare.

^a Date prezentate ca medie geometrică (%CV), pe baza modelelor PC

^b ASC pentru ADC este ASC_(0-21days) și ASC_(0-7days) pentru cys-mcMMAF.

Acumularea de belantamab mafodotin (ADC) a fost minimă până la moderată (raportul de la ciclul 3 la ciclul 1 a fost de 1,13 pentru C_{max} și 1,58 pentru ASC) și acumularea de cys-mcMMAF a fost neglijabilă, așa cum s-a observat în studiile clinice cu un regim de administrare la fiecare 3 săptămâni.

Distributie

In vitro, cys-mcMMAF a prezentat o legare scăzută de proteine, (70% nelegat la o concentrație de 5 ng/mL) în plasma umană într-o manieră dependentă de concentrație.

Pe baza analizei farmacocinetice a populației, media geometrică (CV% geometrică) pentru volumul de distribuție la starea de echilibru al belantamab mafodotin a fost de 10,8 L (22%).

Metabolizare

Este de așteptat ca porțiunea de anticorp monoclonal din belantamab mafodotin să sufere proteoliză la peptide mici și aminoacizi individuali de către enzime proteolitice omniprezente. Cys-mcMMAF a avut clearance metabolic limitat în studiile de incubare a fracției S9 hepatice umane.

Interacțiuni medicamentoase

Studiile *in vitro* au demonstrat că cys-mcMMAF nu este un inhibitor, un inductor sau un substrat sensibil al enzimelor citocromului P450, dar este un substrat al polipeptidei de transport al anionilor organici (OATP)1B1 și OATP1B3, al proteinei asociate rezistenței multidrog (MRP)1, MRP2, MRP3, al pompei de export al sărurilor biliare (BSEP) și un posibil substrat al glicoproteinei P (P gp). Nu sunt așteptate interacțiuni medicamentoase relevante din punct de vedere clinic cu inhibitori sau inductori ai acestor enzime și transportatori.

Eliminare

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale de la pacienții tratați cu belantamab mafodotin în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente, media geometrică (CV% geometrică) a clearance-ului (CL) sistemic inițial al belantamab mafodotin (ADC) a fost de 0,901 L/zi (40%), iar timpul de înjumătățire de eliminare a fost de 13 zile (26%). După tratament, CL la starea de echilibru a fost de 0,605 L/zi (43%) sau cu aproximativ 33% mai mică decât CL sistemică inițială, cu un timp de înjumătățire de eliminare de 17 zile (31%).

Fracțiunea de cys-mcMMAF intact excretată în urină nu a fost substanțială (aproximativ 18% din doză) după doza din ciclul 1, fără a se evidenția alți metaboliți legați de MMAF.

Liniaritate/Non-liniaritate

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

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Pe baza unei populații de pacienți cu vârste între 32 și 89 de ani, vârsta nu a fost un factor covariant semnificativ în analizele farmacocinetice populaționale.

Insuficiență renală

La pacienții cu afectare renală severă (eGFR 15–29 mL/minut, n = 8), C_{max} al belantamab mafodotin a scăzut cu 23%, iar ASC_(0-tau) a scăzut cu 16% în comparație cu pacienții cu funcție renală normală sau afectare renală ușoară (eGFR ≥ 60 mL/minut, n = 8). Pentru cys-mcMMAF, C_{max} și ASC_(0–168h) au scăzut cu 56% și, respectiv, 44% față de pacienții cu funcție renală normală sau afectare ușoară.

Funcția renală (eGFR între 12–150 mL/minut) nu a fost un factor covariant semnificativ în analizele farmacocinetice populaționale care au inclus pacienți cu funcție renală normală, afectare ușoară (eGFR 60–89 mL/minut), moderată (eGFR 30–59 mL/minut) sau severă (eRFG < 30 mL/minut fără dializă). Nu s-au observat efecte asupra farmacocineticii belantamab mafodotin la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (eGFR < 15 mL/minut care necesită dializă, n = 5).

Belantamab mafodotin nu este de așteptat să fie eliminat prin dializă din cauza dimensiunii mari a moleculei. Deși cys-mcMMAF liber ar putea fi eliminat prin dializă, expunerea sistemică la cys-mcMMAF este foarte scăzută și nu s-a demonstrat că ar fi asociată cu eficacitatea sau siguranța, conform analizei expunere-răspuns.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii formale la pacienți cu afectare hepatică. Funcția hepatică, conform clasificării National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group, nu a fost un factor covariant semnificativ în analizele farmacocinetice populaționale care au inclus pacienți cu funcție hepatică normală, afectare ușoară (bilirubină totală > limita normală superioară [ULN] până la $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ și orice valoare a AST, sau bilirubină totală $\leq \text{ULN}$ cu AST > ULN) sau afectare moderată (bilirubină totală > $1,5 \times \text{ULN}$ până la $\leq 3 \times \text{ULN}$ și orice valoare a AST).

Datele sunt limitate pentru pacienții cu afectare hepatică moderată (n = 5) și severă (n = 1, bilirubină totală > $3 \times \text{ULN}$ și orice AST).

Greutate corporală

Greutatea corporală (între 37 și 170 kg) a fost un factor covariant semnificativ în analizele farmacocinetice populaționale, însă efectul este ajustat prin schema de dozare proporțională cu greutatea corporală (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicologie și/sau farmacologie animală

În studiile non-clinice, principalele efecte adverse (direct legate de belantamab mafodotin) la șobolan și maimuță, la expuneri similare cu doza clinică recomandată de 2,5 mg/kg, au fost creșterea enzimelor hepatice, uneori asociată cu necroză hepatocelulară la ≥ 10 și, respectiv, ≥ 3 mg/kg, și creșterea macrofagelor alveolare asociate cu material eozinofilic în plămâni la ≥ 3 mg/kg (numai la șobolan). Majoritatea constatărilor la animale au fost legate de conjugatul medicamentului citotoxic, modificările histopatologice observate în testicule și plămâni, nu au fost reversibile la șobolan.

Necroza unicelulară în epiteliul cornean și/sau creșterea mitozelor celulelor epiteliale corneene a fost observată la șobolan și iepure. La iepure s-a observat inflamație a stromei corneene, corelată cu cearcăne superficiale și vascularizare. Belantamab mafodotin a fost absorbit în celulele întregului organism printr-un mecanism care nu are legătură cu expresia receptorului BCMA pe membrana celulară.

Carcinogeneză/mutageneză

Belantamab mafodotin a fost genotoxic într-un test de screening *in vitro* al micronucleilor în limfocite umane, în concordanță cu efectul farmacologic de întrerupere mediată de cys-mcMMAF a microtubulilor care determină aneuploidie.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate sau genotoxicitate definitivă cu belantamab mafodotin.

Toxicologie reproductivă

Nu au fost efectuate studii pe animale pentru a evalua efectele potențiale ale belantamab mafodotin asupra reproducerii sau dezvoltării. Mecanismul de acțiune constă în distrugerea celulelor cu diviziune rapidă, ceea ce ar putea afecta un embrion în curs de dezvoltare care are celule cu diviziune rapidă.

Există, de asemenea, un risc potențial de modificări ereditare prin aneuploidie în celulele germinale feminine.

Efecte asupra organelor de reproducere masculine și feminine au fost observate la animale la doze de ≥ 10 mg/kg, ceea ce reprezintă aproximativ de 4 ori expunerea la doza clinică. Foliculii neovulatorii luteinizați au fost observați în ovarele șobolanilor după 3 doze săptămânale. Constatările la nivelul organelor de reproducere masculine care au fost adverse și au progresat în urma dozării repetate la șobolan, au inclus degenerarea/atrofia marcată a tubilor seminiferi care, în general, nu s-a inversat după încetarea dozei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu dihidrat
Acid citric monohidrat (E330)
Trehaloză dihidrat
Edetat disodic
Polisorbat 80 (E433)

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

4 ani.

Soluție reconstituită

Soluția reconstituită poate fi păstrată timp de până la 4 ore la temperatura camerei (20 °C - 25 °C) sau depozitată la frigider (2 °C - 8 °C) timp de până la 4 ore. Nu se congelează.

Soluție diluată

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu se utilizează imediat, soluția diluată poate fi păstrată în frigider (2 °C - 8 °C) înainte de administrare timp de până la 24 de ore. Nu se congelează. Dacă este refrigerată, lăsați soluția diluată să se echilibreze la temperatura camerei înainte de administrare.

Soluția diluată pentru perfuzie poate fi păstrată la temperatura camerei (20 °C - 25 °C) timp de maximum 6 ore (inclusiv durata perfuziei).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blenrep 70 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă de tip 1 de 6 ml conținând 70 mg pulbere, sigilat cu dop din cauciuc bromobutil și supapă din aluminiu, cu capac detașabil din plastic.

Mărime de ambalaj: 1 flacon

Blenrep 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă tip 1 de 6 ml conținând 100 mg pulbere, sigilat cu dop de cauciuc bromobutitic și supapă din aluminiu, cu capac detașabil din plastic.

Mărime de ambalaj: 1 flacon

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Se recomandă precauție în timpul manipulării și preparării Blenrep. Urmați procedurile corespunzătoare pentru manipularea și eliminarea medicamentelor citotoxice utilizate în tratamentul cancerului.

Prepararea soluției perfuzabile

Blenrep este un medicament citotoxic antineoplazic. Trebuie urmate procedurile adecvate de manipulare. Utilizați tehnica aseptică pentru reconstituirea și diluarea soluției de administrat.

Calculați doza (mg), volumul total de soluție (mL) necesar și numărul de flacoane în funcție de greutatea corporală reală (kg) a pacientului.

Reconstituire

1. Scoateți flaconul (flacoanele) de Blenrep din frigider și lăsați-l să stea aproximativ 10 minute pentru a ajunge la temperatura camerei.
2. Reconstituiți fiecare flacon de 70 mg cu 1,4 mL de apă pentru preparate injectabile pentru a obține o concentrație de 50 mg/mL. Rotiți ușor flaconul pentru a facilita dizolvarea. Nu agitați.

Reconstituiți fiecare flacon de 100 mg cu 2 mL de apă pentru preparate injectabile pentru a obține aceeași concentrație de 50 mg/mL. Rotiți ușor flaconul pentru dizolvare. Nu agitați.

3. Inspectați vizual soluția reconstituită pentru particule sau decolorare. Soluția reconstituită trebuie să fie clară până la opalescentă, fără culoare sau de culoare galbenă până la brună. Aruncați soluția dacă sunt observate particule străine în afară de particulele proteice translucide până la albe.

Diluare

1. Extrageți volumul necesar pentru doza calculată din fiecare flacon.
2. Adăugați cantitatea necesară de Blenrep în punga de perfuzie care conține 250 mL de soluție de clorură de sodiu 9 mg/mL (0,9%) pentru injecție. Amestecați soluția diluată prin inversare ușoară. Concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie între 0,2 mg/mL și 2 mg/mL. Nu agitați.
3. Aruncați orice cantitate de soluție reconstituită neutilizată de Blenrep rămasă în flacon.

Dacă soluția diluată nu este utilizată imediat, poate fi păstrată la frigider (2 °C – 8 °C) timp de până la 24 de ore înainte de administrare. Dacă este refrigerată, lăsați soluția să ajungă la temperatura camerei

înainte de administrare. Soluția diluată poate fi păstrată la temperatura camerei (20 °C – 25 °C) pentru maximum 6 ore (inclusiv durata perfuziei).

Administrare

1. Administrați soluția diluată exclusiv prin perfuzie intravenoasă, de preferat în aproximativ 30 de minute, utilizând un set de perfuzie din clorură de polivinil (PVC) sau poliolefină. Dacă timpul de administrare trebuie prelungit peste 30 de minute, nu depășiți timpul total admis de 6 ore, care include atât prepararea cât și administrarea dozei.
2. Filtrarea soluției diluate nu este necesară. Totuși, dacă soluția se filtrează, se recomandă un filtru din polietersulfonă (PES) de 0,2 µm sau 0,22 µm.

Eliminare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ireland
D24 YK11

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Blenrep 70 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
EU/1/25/1948/01

Blenrep 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
EU/1/25/1948/02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

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

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

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei>

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

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 CU PRIVIRE LA 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**

Înainte de lansarea Blenrep în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de introducere pe piață (MAH) trebuie să convină cu autoritatea națională competentă conținutul și formatul materialelor educaționale, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru în care Blenrep este comercializat, toți profesioniștii din domeniul sănătății care ar trebui să prescrie sau să elibereze Blenrep și pacienții care primesc Blenrep au acces la/primesc următoarele materiale educaționale care urmează să fie diseminate în conformitate cu căile de implementare convenite de autoritatea națională competentă:

- Materiale educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- Materiale educaționale pentru pacienți
- Cardul pacientului

Materialele educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății conțin următoarele mesaje-cheie:

- Informații detaliate privind efectele oculare ale belantamab mafodotinelui, inclusiv clasificarea adecvată
- Descrierea examinărilor oculare obligatorii pentru pacienții care primesc belantamab mafodotin înainte de fiecare dintre primele 4 doze de belantamab mafodotin și după cum este indicat clinic ulterior:
 - Examinarea cu lampa cu fantă pentru a furniza informații detaliate cu privire la impactul belantamab mafodotin asupra ochiului, inclusiv examinarea corneei, constatări precum keratopatie punctată superficială, modificări epiteliale de tip microcist și cearcăne, cu sau fără modificări ale acuității vizuale.
 - Măsurarea celei mai bune acuități vizuale corectate pentru a oferi o măsură a impactului oricărui rezultat ale examenului cornean asupra acuității vizuale.
- Mesaje cheie de transmis în timpul consilierii pacienților:
 - Avertizați pacienții că pot apărea reacții adverse oculare în timpul tratamentului.
 - Pacienții trebuie sfătuiți să administreze lacrimi artificiale fără conservanți de cel puțin 4 ori pe zi în timpul tratamentului.
 - Pacienții trebuie să evite utilizarea lentilelor de contact până la sfârșitul tratamentului.
 - Pacienții trebuie să consulte medicul hematolog/oncolog dacă apar reacții adverse oculare.

Materialele educaționale pentru pacienți conțin următoarele mesaje cheie:

- Descrierea problemelor oculare raportate cu belantamab mafodotin care pot apărea în timpul tratamentului.
- Examele oftalmologice trebuie efectuate înainte de fiecare dintre primele 4 doze de belantamab mafodotin și după indicațiile clinice ulterioare.
- Detalii de bază privind anatomia și fiziologia ochiului și o descriere a examinărilor oftalmologice.
- Pacienții care se confruntă cu probleme legate de ochi pot necesita o ajustare a dozei de tratament cu belantamab mafodotin, ceea ce înseamnă fie reducerea dozei, fie modificarea intervalului dintre doze. Medicul dumneavoastră ar putea, de asemenea, să vă solicite să consultați un oftalmolog.
- Spuneți hematologului/oncologului dumneavoastră despre orice istoric de probleme de vedere sau de ochi.
- Dacă observați modificări ale vederii în timpul tratamentului cu belantamab mafodotin, adresați-vă hematologului/oncologului dumneavoastră.
- Medicul dumneavoastră vă va solicita să utilizați în timpul tratamentului picături oculare numite lacrimi artificiale fără conservanți. Administrați-le conform instrucțiunilor.
- Carnete de urmărire pentru picături oftalmice și programări.

Cardul pacientului conține următoarele mesaje-cheie:

- Indică faptul că pacientul se află în tratament cu belantamab mafodotin, despre care se știe că provoacă efecte oculare grave (inclusiv keratopatie), și conține datele de contact ale hematologului/oncologului prescriptor și ale ECP.
- A se prezenta medicului în timpul vizitelor regulate de urmărire.
- Pacienții să prezinte cardul pacientului farmacistului pentru a găsi lacrimi artificiale fără conservanți pentru utilizare, conform indicațiilor.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

BLNREP 70 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
belantamab mafodotin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține belantamab mafodotin 70 mg (50 mg/mL după reconstituire).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea: citrat de sodiu dihidrat, acid citric monohidrat, trehaloză dihidrat, edetat disodic, polisorbitat 80. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru perfuzie intravenoasă după reconstituire și diluare.
Citiți prospectul înainte de utilizare.
Numai 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. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic: manipulați cu prudență.

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 Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland, D24 YK11

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1948/01

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea 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 FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

BLNREP 70 mg pulbere pentru concentrat
belantamab mafodotin
IV
citotoxic

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

70 mg

6. ALTE INFORMAȚII

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 de asemenea: citrat de sodiu dihidrat, acid citric monohidrat, trehaloză dihidrat, edetat disodic, polisorbat 80. [A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.](#)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

[Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă](#)
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru perfuzie intravenoasă după reconstituire și diluare.
Citiți prospectul înainte de utilizare.
Numai 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. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic: manipulați cu prudență.

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 Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland, D24 YK11

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1948/02

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea 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 FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

BLNREP 100 mg pulbere pentru concentrat
belantamab mafodotin
IV
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

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Blenrep 70 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă Blenrep 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 orice 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 Blenrep și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Blenrep
3. Cum se administrează BLENREP
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Blenrep
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Blenrep și pentru ce se utilizează

Blenrep conține substanța activă belantamab mafodotin. Se utilizează în asociere cu alte medicamente oncologice pentru tratarea adulților care au un cancer al măduvei osoase numit mielom multiplu.

Belantamab mafodotin este format dintr-un *anticorp monoclonal* legat de un medicament citotoxic (un tip de medicament pentru cancer). Anticorpul monoclonal este o proteină concepută pentru a identifica celulele canceroase de mielom multiplu din corpul dumneavoastră și pentru a se lega de acestea. Odată atașat la celulele canceroase, medicamentul citotoxic este eliberat în interiorul celulelor și le distruge.

Blenrep vă va fi administrat împreună cu alte medicamente pentru cancer utilizate pentru tratarea mielomului multiplu:

- bortezomib și dexametazonă, sau
- pomalidomidă și dexametazonă.
-

Este important să citiți prospectele pentru aceste alte medicamente. Dacă aveți întrebări cu privire la aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

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

Nu trebuie să vi se administreze Blenrep

- dacă sunteți alergic la belantamab mafodotin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
➔ **Discutați cu medicul dumneavoastră** dacă credeți că acest lucru vi se aplică.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra Blenrep dacă aveți:

Probleme oculare

Acest medicament poate provoca modificări ale suprafeței ochiului dumneavoastră care pot duce la modificări ale vederii, vedere încețoșată și ochi uscați.

Trebuie să efectuați un examen oftalmologic de către un medic oftalmolog înainte de fiecare dintre primele 4 doze ale acestui medicament. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie teste oftalmologice suplimentare în timpul tratamentului cu Blenrep. Chiar dacă aparent nu aveți probleme de vedere, este important să vi se efectueze controale oftalmologice în timpul tratamentului cu acest medicament, deoarece unele modificări pot apărea fără simptome și pot fi observate numai în timpul unui examen oftalmologic.

➔ **Nu utilizați lentile de contact** în timpul tratamentului, cu excepția cazului în care vi se indica acest lucru de către medicul dumneavoastră oftalmolog.

Medicul dumneavoastră vă va cere să utilizați picături pentru ochi numite lacrimi artificiale fără conservanți de cel puțin 4 ori pe zi în timpul tratamentului pentru a vă umezi și lubrifia ochii. Trebuie să le aplicați conform instrucțiunilor.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați modificări ale vederii. Medicul dumneavoastră poate reduce doza sau poate modifica intervalul dintre doze. De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate solicita consultați un oftalmolog.

➔ **Contactați medicul dumneavoastră** dacă aveți vederea încețoșată sau alte probleme oculare.

Vânătăi și sângerări anormale

Blenrep poate scădea numărul de celule sanguine numite trombocite care ajută la coagularea sângelui. Simptomele nivelului scăzut de trombocite (trombocitopenie) includ:

- vânătăi anormale sub piele,
- sângerare mai lungă decât de obicei după un test de sânge sau o tăietură la nivelul pielii,
- sângerare din nas sau gingii sau sângerări mai grave.

Medicul dumneavoastră vă va solicita să efectuați o analiză de sânge înainte de începerea tratamentului și în mod regulat în timpul tratamentului cu Blenrep, pentru a verifica dacă nivelul trombocitelor dumneavoastră este normal.

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

Reacții legate de perfuzie

Blenrep este administrat prin picurare (*perfuzie*) în venă. Unele persoane care primesc *perfuzii* dezvoltă *reacții legate de perfuzie*. Aceste reacții pot apărea în timpul perfuziei sau în decurs de 24 de ore după perfuzie. În cazuri rare, puteți avea o reacție alergică severă care poate include umflarea feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului, dificultăți de înghițire sau respirație sau orice erupție pe piele cu mâncărime (urticarie).

➔ Pentru mai multe semne ale unei reacții legate de perfuzie, vezi pct. 4.

➔ **Solitați imediat asistentă medicală** dacă credeți că aveți o reacție alergică.

Dacă ați avut anterior o reacție la o perfuzie din acest medicament sau la orice alt medicament:

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale** înainte de a primi o altă perfuzie.

Inflamație pulmonară

La unele persoane care au primit Blenrep a apărut o inflamație pulmonară severă și amenințătoare de viață (*pneumonită*).

Simptomele posibile ale inflamației pulmonare includ:

- dificultăți de respirație,
- dureri în piept,
- apariție nouă sau agravare a tusei.

Dacă aveți simptome de pneumonită, medicul dumneavoastră poate decide să amâne sau să întrerupă tratamentul cu Blenrep

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă dezvoltați probleme pulmonare sau simptome legate de respirație care vă îngrijorează.

Dacă aveți sau ați avut anterior o infecție cu hepatită B

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă este posibil să aveți sau ați avut anterior o infecție cu hepatită B. Acest medicament poate provoca o reactivare a infecției. Medicul dumneavoastră vă poate verifica pentru semne de infecție înainte și în timpul tratamentului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele semne sau simptome: agravarea oboselii, îngălbenirea pielii sau a părții albe a ochilor și urină închisă la culoare. Dacă aveți simptome de infecție ale hepatitei B, medicul dumneavoastră poate decide amâne sau să întrerupă tratamentul cu Blenrep.

Copii și adolescenți

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

Alte medicamente și Blenrep

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați, ați luat recent sau ați putea lua orice alt medicament.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

Nu se știe dacă Blenrep afectează copilul nenăscut. Utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii nu este recomandată.

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil:

- Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra acest medicament.

Dacă sunteți o femeie care ar putea rămâne însărcinată:

- Medicul dumneavoastră vă va cere să efectuați un test de sarcină înainte de a începe tratamentul cu Blenrep.
- Trebuie să utilizați metode **contraceptive eficiente** (*anticoncepționale*) în timpul tratamentului și timp de 4 luni după ultima doză de Blenrep.

Dacă sunteți un bărbat care ar putea fi tatăl unui copil:

Trebuie să utilizați metode **contraceptive eficiente** (*contracepție*) în timpul tratamentului și timp de 6 luni după ultima doză de Blenrep.

Alăptarea

Nu se știe dacă Blenrep trece în laptele matern. Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului și timp de 3 luni după ultima doză de acest medicament.
Discutați cu medicul dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați.

Fertilitatea

Consilierea privind fertilitatea este recomandată bărbaților și femeilor care urmează să fie tratați cu acest medicament și doresc să aibă copii.

Conducerea vehiculelor și utilizarea mașinilor

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

➔ **Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje** decât dacă sunteți sigur că vederea nu vă este afectată. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Blenrep conține polisorbate și sodiu

Acest medicament conține 0,28 mg de polisorbate 80 (E433) în fiecare flacon de 70 mg și 0,4 mg de polisorbate 80 (E433) în fiecare flacon de 100 mg, ceea ce este echivalent cu 0,2 mg/mL în fiecare flacon. Polisorbati pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii cunoscute.

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

3. Cum se administrează Blenrep

Medicul dumneavoastră va decide asupra dozei corecte de Blenrep. Doza este calculată pe baza greutății dumneavoastră corporale.

Blenrep se administrează împreună cu alte medicamente utilizate pentru tratarea mielomului multiplu.

- Atunci când este administrat împreună cu bortezomib și dexametazonă, doza inițială recomandată de Blenrep este de 2,5 mg pe kilogram din greutatea dumneavoastră corporală, la fiecare 3 săptămâni.
- Atunci când se administrează cu pomalidomidă și dexametazonă, doza inițială recomandată de Blenrep este de 2,5 mg pe kilogram din greutatea corporală pentru prima doză, apoi 1,9 mg pe kilogram din greutatea corporală, la fiecare 4 săptămâni.

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va administra acest medicament prin picurare (perfuzie) într-o venă pe parcursul a 30 de minute.

Medicul dumneavoastră va stabili cu dumneavoastră câte tratamente sunt necesare. Tratamentul va continua până când boala dumneavoastră se agravează sau dezvoltă reacții adverse inacceptabile. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră durata tratamentului.

Înainte de perfuzie, trebuie să aplicați picături pentru ochi pentru umezirea și lubrifierea ochilor (lacrimi artificiale fără conservanți). Trebuie să continuați să utilizați picăturile pentru ochi de cel puțin 4 ori pe zi în timp ce primiți tratament cu Blenrep.

➔ **Citiți informațiile** de la rubrica „Probleme oculare” de la pct. 2 al acestui prospect.

Dacă vi se administrează mai mult Blenrep decât ar trebui

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va administra acest medicament. În cazul puțin probabil în care vi se administrează prea mult (o supradoză), medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru reacții adverse.

Dacă se omite o doză de Blenrep

Pentru a vă asigura că tratamentul dumneavoastră funcționează, este foarte important să mergeți la toate programările. Dacă lipșiți de la o programare, stabiliți alta cât mai curând posibil.

➔ Contactați medicul sau spitalul cât mai curând posibil pentru a vă reprograma programarea.

4. Reacții adverse posibile

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

Reacții adverse grave

Unele reacții adverse pot fi grave. Solicitați asistență medicală imediat, dacă prezentați următoarele reacții adverse grave:

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

- COVID-19. Simptomele pot include:
 - o febră
 - o frisoane
 - o tuse
 - o durere în gât
 - o congestie sau nas care curge
 - o pierderea gustului sau a mirosului.
- infecție a plămânilor (*pneumonie*). Simptomele pot include:
 - o dificultăți de respirație
 - o dureri în piept
 - o tuse nou apărută sau care se agravează.
- vânătași și sângerări anormale, din cauza numărului scăzut al unui tip de celule sanguine numite trombocite, care ajută la coagularea sângelui (*trombocitopenie*)
 - ➔ **Citiți informațiile** de la rubrica „Vânătași și sângerări anormale” de la pct. 2 al acestui prospect.
- număr scăzut de globule albe (*neutropenie*), care poate crește riscul de infecții. Simptomele pot include:
 - o febră
 - o frisoane
 - o senzație de oboseală.
- febră (*pirexie*). Simptomele pot include:
 - o frisoane
 - o înroșire a pielii.

Frecvente: poate afecta până la 1 din 10 persoane

- COVID-19 infecție pulmonară (*pneumonie*). Simptomele pot include:
 - o dificultăți de respirație sau dificultăți de respirație
 - o tuse
 - o dureri în piept
 - o febră
 - o oboseală extremă (*fatigabilitate*)
 - o confuzie.

- Reacții asociate perfuziei

Unele persoane pot avea reacții de tip alergic atunci când primesc o perfuzie. Acestea apar de obicei în câteva minute sau ore, dar pot apărea până la 24 de ore după tratament. Simptomele pot include:

- o înroșire a pielii
- o frisoane
- o febră

- o dificultăți de respirație
- o bătăi rapide ale inimii
- o scăderea tensiunii arteriale.

➔ **Solicitați imediat asistență medicală** dacă credeți că aveți o reacție.

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

- tulburare a vaselor de sânge din ficat (*tulburare vasculară porto-sinusoidală*). Aceasta poate duce la:
 - o analize anormale ale sângelui hepatic și probleme pe termen lung, cum ar fi creșterea presiunii vaselor de sânge din abdomen (*hipertensiune portală*)
 - o umflarea vaselor de sânge (*varice*) ale tubului care duce de la gură la stomac (*esofag*)
 - o sau o acumulare de lichid în abdomen care poate provoca dureri abdominale, creștere în greutate sau umflarea abdomenului (*ascită*).

Alte reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate cu Blenrep când este administrat împreună cu bortezomib și dexametazonă și Blenrep când este administrat împreună cu pomalidomidă și dexametazonă. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

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

- probleme oculare, inclusiv:
 - o vedere încețoșată
 - o modificări ale suprafeței ochiului
 - o ochi uscați
 - o sensibilitate la lumină (*fotofobie*)
 - o senzația că aveți ceva în ochi (senzația de corp străin în ochi)
 - o iritație oculară
 - o durere oculară
 - o scăderea vederii
 - o opacifierea cristalinului (*cataractă*).
- ➔ **Citiți informațiile** de la rubrica „Probleme oculare” de la pct. 2 al acestui prospect.
- răceală sau simptome asemănătoare răcelii, cum ar fi tuse, secreții nazale sau durere în gât (infecție a tractului respirator superior)
- număr scăzut de globule roșii care transportă oxigenul în sânge (*anemie*), cauzând slăbiciune și oboseală
- număr scăzut de globule albe din sânge care ajută la combaterea infecțiilor (*limfopenie*)
- dificultăți de adormire și de menținere a somnului, precum și calitatea slabă a somnului (*insomnie*)
- leziuni nervoase (*neuropatii*)
- tuse
- diaree
- greață
- constipație
- analize de sânge anormale care indică probleme hepatice (*alanin aminotransferază, aspartat aminotransferază și gamma glutamiltransferază*)
- dureri articulare
- dureri de spate
- senzație de oboseală (*fatigabilitate*).

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- alte probleme oculare, inclusiv:
 - o creștere a producției de lacrimi (lacrimare)
 - o vedere dublă (diplopie)
 - o mâncărime a ochilor (prurit ocular)

o disconfort în ochi o răni oculare, posibil cu infecție (ulcer cornean)
o probleme de vedere.

- infecția părților corpului care colectează și elimină urina (infecție a tractului urinar)
- inflamația căilor respiratorii din plămâni (bronșită)
- niveluri scăzute de globule albe care ajută la combaterea infecției (leucopenie)
- niveluri scăzute de globule albe cu febră (neutropenie febrilă)
- niveluri scăzute de anticorpi numiți 'imunoglobuline' în sânge care ajută la combaterea infecției (hipogammaglobulinemie)
- apetit scăzut
- dificultăți de respirație (dispnee)
- vărsături
- erupție pe piele
- niveluri anormale de creatină fosfokinază în sânge
- urină spumoasă, efervescentă sau cu bule, indicând un nivel ridicat de proteină în urină (albuminurie)
- slăbiciune (astenie).

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

- recidiva infecției cu hepatita B atunci când ați avut hepatita B în trecut

➔ **Citiți informațiile** de sub „Dacă aveți sau ați avut anterior infecție cu hepatita B” la pct. 2 al acestui prospect.

- simptome de dispnee, dureri toracice și tuse, din cauza inflamației plămânilor (pneumonită)

➔ **Citiți informațiile** de sub „Inflamația plămânilor” la pct. 2 al a acestui prospect.

Alte reacții adverse care au fost raportate (frecvență necunoscută):

- sensibilitate scăzută (*hipoestezie*) a corneei (stratul transparent din fața ochiului care acoperă pupila și irisul).

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

Medicul, farmacistul sau asistentul medical este responsabil pentru păstrarea acestui medicament și pentru eliminarea corectă a produsului neutilizat. Informațiile următoare sunt destinate profesioniștilor din domeniul sănătății.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare care este indicată pe etichetă și ambalaj după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a acelei luni.

Păstrați la frigider (2 °C – 8 °C).

Soluția reconstituită poate fi păstrată timp de până la 4 ore la temperatura camerei (20 °C – 25 °C) sau păstrată la frigider (2 °C – 8 °C) timp de până la 4 ore. Nu congelați.

Soluția diluată poate fi păstrată în frigider (2 °C – 8 °C) înainte de administrare timp de până la 24 de ore. Nu congelați. Dacă este refrigerată, lăsați soluția diluată să ajungă la temperatura camerei înainte

de administrare. Soluția diluată pentru infuzie poate fi păstrată la temperatura camerei (20 °C – 25 °C) timp de maximum 6 ore.

MEDICAMENTELE EXPIRATE ȘI/SAU NEUTILIZATE TREBUIE RETURNATE LA SPITALE PUBLICE SAU PRIVATE.

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 fie 70 mg, fie 100 mg de. După reconstituire, soluția conține belantamab mafodotin 50 mg pe mL.

Celelalte ingrediente sunt citrat de sodiu dihidrat, acid citric monohidrat (E330), trehaloză dihidrat, edetat de disodiu și polisorbat 80 (E433) (vezi pct. 2 „Blenrep conține polisorbat și sodiu”).

Cum arată Blenrep și conținutul ambalajului

Blenrep 70 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat) și Blenrep 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat) sunt prezentate sub formă de pulbere albă până la galbenă într-o sticlă din sticlă cu un dop din cauciuc și un capac din plastic care poate fi îndepărtat. Fiecare cutie conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ireland
D24 YK11

Fabricantul

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

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 Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services 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 Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services 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 Trading Services 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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

Tel: + 371 80205045

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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

<----->

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni pas cu pas pentru utilizare și manipulare, reconstituire și administrare

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

Trebuie folosită prudență în timpul manipulării și preparării Blenrep. Urmăți procedurile pentru manipularea și eliminarea corectă a medicamentelor anticanceroase.

Prepararea soluției pentru infuzie

Blenrep este un medicament citotoxic utilizat în tratamentul cancerului. Trebuie respectate procedurile corespunzătoare de manipulare. Se va utiliza tehnică aseptică pentru reconstituirea și diluarea soluției de administrare.

Calculați doza (mg), volumul total (mL) de soluție necesar și numărul de fiole necesare pe baza greutății reale a pacientului (kg).

Reconstituire

1. Scoateți flaconul/flacoanele de Blenrep din frigider și lăsați să stea aproximativ 10 minute pentru a ajunge la temperatura camerei.

2. Reconstituiți fiecare flacon de **70 mg** cu **1,4 mL** de apă sterilă pentru preparate injectabile pentru a obține o concentrație de 50 mg/mL. Rotiți ușor flaconul pentru a facilita dizolvarea. Nu agitați.

Reconstituiți fiecare flacon de **100 mg** cu **2 mL** de apă sterilă pentru preparate injectabile pentru a obține o concentrație de 50 mg/mL. Rotiți ușor flaconul pentru a facilita dizolvarea. Nu agitați.

3. Inspectați vizual soluția reconstituită pentru a depista eventuale particule și modificări de culoare. Soluția reconstituită trebuie să fie un lichid limpede până la opalescent, incolor până la galben sau brun. Aruncați soluția reconstituită dacă se observă particule străine, altele decât particulele proteice translucide până la albe.

Instrucțiuni de diluție pentru administrare intravenoasă

1. Extrageți volumul necesar pentru doza calculată din fiecare flacon.

2. Adăugați cantitatea necesară de Blenrep în punga de perfuzie care conține 250 mL soluție de clorură de sodiu 9 mg/mL (0,9%) pentru injecție. Amestecați soluția diluată prin inversare ușoară. Concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie între 0,2 mg/mL și 2 mg/mL. Nu agitați.

3. Aruncați orice soluție reconstituită de Blenrep neutilizată rămasă în flacon.

Dacă soluția diluată nu este utilizată imediat, poate fi păstrată la frigider (2 °C – 8 °C) timp de până la 24 de ore înainte de administrare. Dacă a fost refrigerată, lăsați soluția diluată să ajungă la temperatura camerei înainte de administrare. Soluția diluată poate fi menținută la temperatura camerei (20 °C – 25°C) pentru maximum 6 ore (inclusiv timpul de perfuzare).

Instrucțiuni de administrare

1. Administrați soluția diluată exclusiv prin perfuzie intravenoasă, timp de aproximativ 30 de minute, utilizând un set de perfuzie din policlorură de vinil (PVC) sau poliolefină. În cazul în care timpul de administrare se prelungește peste 30 de minute, nu depășiți durata maximă de utilizare de 6 ore, care include atât prepararea, cât și administrarea dozei.
2. Filtrarea soluției diluate nu este necesară. Cu toate acestea, dacă soluția diluată este filtrată, se recomandă un filtru pe bază de polietersulfonă (PES) de 0,2 μm sau 0,22 μm.

Eliminare

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