

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vlenrep 70 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Vlenrep 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Белантамаб мафодотин е конюгат антитяло-лекарство (antibody-drug conjugate, ADC), който съдържа белантамаб – афукозилирано хуманизирано моноклонално IgG1к антитяло, специфично за В-клетъчния матурационен антиген (B cell maturation antigen, BCMA), произведено в клетъчна линия от бозайник (яйчник на китайски хамстер) чрез рекомбинантна ДНК технология, конюгирано с малеимидакапроил-монометилауристатин F (maleimidocaproyl monomethyl auristatin F, mcMMAF).

Vlenrep 70 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон с прах съдържа 70 mg белантамаб мафодотин (belantamab mafodotin).

След реконституиране с 1,4 ml вода за инжекции всеки милилитър разтвор съдържа 50 mg белантамаб мафодотин.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон реконституиран разтвор съдържа 0,28 mg полисорбат 80 на 1,4 ml разтвор, който може да бъде изтеглен от флакона.

Vlenrep 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон с прах съдържа 100 mg белантамаб мафодотин (belantamab mafodotin).

След реконституиране с 2 ml вода за инжекции всеки милилитър разтвор съдържа 50 mg белантамаб мафодотин.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон реконституиран разтвор съдържа 0,4 mg полисорбат 80 на 2 ml разтвор, който може да бъде изтеглен от флакона.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Лиофилизиран бял до жълт прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vlenrep е показан при възрастни за лечение на рецидивиращ или рефрактерен множествен миелом:

- в комбинация с бортезомиб и дексаметазон при пациенти, които са получили поне една предходна терапия, и
- в комбинация с помалидомид и дексаметазон при пациенти, които са получили поне една предходна терапия, включваща леналидомид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с BLENREP се започва и проследява от лекари с опит в лечението на множествен миелом.

Препоръчителни поддържащи грижи

Пациентите трябва да бъдат подложени на офталмологичен преглед (включващ зрителна острота и преглед със слит лампа (биомикроскоп)) от специалист по очни болести преди прилагането на всяка от първите 4 дози Vlenrep и както е клинично показано по-нататък (вж. точка 4.4).

Дозировка

Приложението на Vlenrep трябва да продължи по препоръчителната схема до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Vlenrep се прилага в комбинация с други лекарства (вж. Таблица 1). За другите лекарствени продукти, които се прилагат с Vlenrep, вижте точка 5.1 и съответните актуални кратки характеристики на продуктите.

Таблица 1: Препоръчителна начална дозова схема за Vlenrep в комбинация с други лекарства

Комбиниран режим	Препоръчителна начална дозова схема
С бортезомиб и дексаметазон (BVd) ^a (Дължина на цикъла = 3 седмици)	2,5 mg/kg, прилагани веднъж на всеки 3 седмици
С помалидомид и дексаметазон (VPd) (Дължина на цикъла = 4 седмици)	Цикъл 1: 2,5 mg/kg, приложени само веднъж Цикъл 2 и следващи: 1,9 mg/kg, прилагани веднъж на всеки 4 седмици

^a Бортезомиб и дексаметазон се прилагат през първите 8 цикъла.

Ако планирана доза Vlenrep е пропусната по причини, различни от нежелани реакции, се препоръчва приложението на Vlenrep да се възобнови с прилагане в началото на следващия планиран цикъл.

Ако планирана доза Vlenrep е пропусната поради нежелани реакции, се препоръчва приложението на Vlenrep да се възобнови с прилагане в началото на следващия планиран цикъл след възстановяване от нежеланите реакции (вж. Таблица 3).

Корекции на дозата

При почти всички пациенти се налагат корекции на дозата с оглед на безопасността и поносимостта. Нивата на намаляване на дозата Vlenrep са представени в Таблица 2. Препоръчителните корекции за овладяване на нежелани реакции са представени в Таблица 3.

Таблица 2: Схема за намаляване на дозата Vlenrep

	Комбинация с бортезомиб и дексаметазон	Комбинация с помалидомид и дексаметазон
Препоръчителна начална дозова схема	2,5 mg/kg на всеки 3 седмици	2,5 mg/kg веднъж в цикъл 1, а след това 1,9 mg/kg на всеки 4 седмици, започвайки с цикъл 2
Намалена доза – ниво 1	1,9 mg/kg на всеки 3 седмици	1,9 mg/kg на всеки 8 седмици
Намалена доза – ниво 2	НП ^a	1,4 mg/kg на всеки 8 седмици

НП = неприложимо

^a Няма ниво 2 на намаление на дозата.

Нежелани реакции от страна на очите

Събитията, засягащи очите, са степенувани въз основа на констатациите от офталмологичния преглед, включващ комбинация от находките от прегледа на роговицата и най-добре коригираната зрителна острота (best corrected visual acuity, BCVA). Констатациите от офталмологичния преглед на пациента трябва да се преглеждат от лекуващия лекар преди определяне на дозата Vlenrep.

Находките от прегледа на роговицата може да се съпътстват или да не се съпътстват от промени в BCVA. Тежестта на нежеланите реакции от страна на очите се определя от по-тежко засегнатото око, като се има предвид, че двете очи може да не са засегнати в еднаква степен. При преценката за отлагане и намаляване на дозата е важно лекарите да взимат предвид не само находките от прегледа на роговицата, но и промените в зрителната острота и съобщените симптоми.

Дозата не трябва да бъде повишавана отново след намалението ѝ поради нежелани реакции от страна на очите. Повишаването на дозата след като е била намалена поради незасягащи очите нежелани реакции, трябва да се основава на клинична преценка, ако е подходящо.

Таблица 3: Препоръчителни корекции на дозата при нежелани реакции

Нежелана реакция	Тежест^a	Препоръчителни корекции на дозата
Нежелани реакции от страна на очите ^b (вж. точка 4.4)	<p>Леки (Степен 1)</p> <p><i>Находка(и) от прегледа на роговицата</i></p> <p>Лека повърхностна точковидна кератопатия с влошаване спрямо изходното ниво, със или без симптоми.</p> <p><i>Промяна в BCVA</i></p> <p>Намаление на зрителната острота с 1 ред по Snellen еквивалент спрямо изходното ниво.</p>	Лечението трябва да продължи с настоящата доза.

	<p>Умерено тежки (Степен 2) <i>Находка(и) от прегледа на роговицата</i> Умерена повърхностна точковидна кератопатия, петнисти, наподобяващи микрокисти отлагания, периферно субепително помътняване или нова периферна стромална мътнина.</p> <p><i>Промяна в BCVA</i> Намаление с 2 реда спрямо изходното ниво (и зрителна острота по Snellen еквивалент, не по-лоша от 20/200).</p> <p>или</p> <p>Тежки (Степен 3) <i>Находка(и) от прегледа на роговицата</i> Тежка повърхностна точковидна кератопатия, дифузни, наподобяващи микрокисти отлагания, засягащи централната област на роговицата, централно субепително помътняване или нова централна стромална мътнина.</p> <p><i>Промяна в BCVA</i> Намаление с 3 или повече реда спрямо изходното ниво (и зрителна острота по Snellen еквивалент, не по-лоша от 20/200).</p>	<p>Спрете лечението до подобряване на находките от прегледа на роговицата и на BCVA до категория на тежест „леки“ или по-добра. Възобновете лечението с намалена доза ниво 1 по Таблица 2. Ако се установи токсичност преди цикъл 2 на VPd, намалете дозата Vlenper на 1,9 mg/kg на всеки 4 седмици за цикъл 2 и всички следващи цикли.</p>
--	---	---

Нежелана реакция	Тежест ^a	Препоръчителни корекции на дозата
	<p>Дефект на роговичния епител, като напр. язви на роговицата, или промяна в BCVA, по-лоша от 20/200 (Степен 4)</p> <p><i>Находка(и) от прегледа на роговицата</i> Дефект на роговичния епител, като напр. язви на роговицата.^б</p> <p><i>Промяна в BCVA</i> Намаление до зрителна острота по Snellen еквивалент, по-лоша от 20/200.</p>	<p>Спрете приложението до подобряване на находките от прегледа на роговицата и на BCVA до категория на тежест „леки“ или по-добра. Ако е приложимо, възобновете лечението при намалена доза по Таблица 2 – ниво 1 при BVd или ниво 2 при BPd.</p> <p>При влошаващи се симптоми, които не се повлияват от подходящите мерки за овладяване, обмислете окончателно прекратяване на приложението.</p>
Тромбоцитопения ^в (вж. точка 4.4)	Степен 3	<p>Без кървене:</p> <ul style="list-style-type: none"> При пациенти на доза 2,5 mg/kg намалете дозата Vlenгер на 1,9 mg/kg. При BVd може да се обмисли връщане към предишната доза, ако е подходящо, след подобрене на тромбоцитопенията до Степен 2 или по-голямо. При пациенти на доза 1,9 mg/kg или по-ниска продължете със същата доза. <p>С кървене:</p> <ul style="list-style-type: none"> Спрете Vlenгер до подобрене на тромбоцитопенията до Степен 2 или по-голямо. При пациенти, които са били на доза 2,5 mg/kg, възобновете приложението на Vlenгер при доза 1,9 mg/kg. При пациенти, които са били на доза 1,9 mg/kg или по-ниска, възобновете приложението без промяна на дозата. <p>Обмислете допълнително поддържащо лечение (напр. трансфузия) според клиничните показания и местната практика.</p>
	Степен 4	<p>Отложете приложението. Обмислете възобновяване при подобрене до Степен 3 или по-голямо и само ако няма активно кървене към момента на възобновяване на приложението. При пациенти, които са били на доза 2,5 mg/kg, възобновете приложението на Vlenгер при доза 1,9 mg/kg. При пациенти, които са били на доза 1,9 mg/kg или по-ниска, възобновете приложението без промяна на дозата.</p>

Нежелана реакция	Тежест ^a	Препоръчителни корекции на дозата
Реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.4)	Степен 2	Прекъснете инфузията и приложете поддържащо лечение. След подобрене на симптомите до Степен 1 или по-добро, възобновете инфузията при скорост, намалена с поне 50%, като може да обмислите премедикация.
	Степен 3	Прекъснете инфузията и приложете поддържащо лечение. След отшумяване на реакцията възобновете приложението при по-ниска скорост на инфузията. Обмислете премедикация за следващите инфузии.
	Степен 4	Прекратете окончателно лечението с Vlenrep. <ul style="list-style-type: none"> При анафилактична или животозастрашаваща реакция, свързана с инфузията, окончателно прекратете инфузията и приложете подходящо спешно лечение.
Пневмонит (вж. точка 4.8)	Степен ≥ 3	Прекратете окончателно лечението с Vlenrep.
Други нежелани реакции (вж. точка 4.8)	Степен 3	Спрете Vlenrep до подобрене до Степен 1 или по-голямо. При пациенти, които са били на доза 2,5 mg/kg, възобновете приложението на Vlenrep при доза 1,9 mg/kg. При пациенти, които са били на доза 1,9 mg/kg или по-ниска, възобновете приложението без промяна на дозата.
	Степен 4	Обмислете окончателно прекратяване на лечението с Vlenrep. Ако прецените да продължите лечението, спрете Vlenrep до подобрене до Степен 1 или по-голямо. При пациенти, които са били на доза 2,5 mg/kg, възобновете приложението на Vlenrep при доза 1,9 mg/kg. При пациенти, които са били на доза 1,9 mg/kg или по-ниска, възобновете приложението без промяна на дозата.

BCVA = най-добре коригирана зрителна острота (best corrected visual acuity);

VPd = Vlenrep с помалидомид и дексаметазон;

BVd = Vlenrep с бортезомиб и дексаметазон.

^a Нежеланите реакции, които не засягат очите, са степенувани въз основа на Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт на САЩ (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE).

^b Дефект на роговицата може да доведе до язви на роговицата. Те трябва своевременно да се лекуват от офталмолог, както е клинично показано. Съгласно определението язва на роговицата означава епителен дефект с подлежаща инфилтрация на стромата.

^c Ако се смята, че тромбоцитопенията се дължи на заболяването, не се съпътства от кървене и с трансфузия се постига възстановяване на тромбоцитите до $> 25 \times 10^9/l$, може да се обмисли продължаване на лечението с досегашната доза.

Специални популации

Старческа възраст

Не се препоръчва корекция на дозата за пациенти на възраст 65 или повече години (вж. точки 4.8 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва корекция на дозата за пациенти с лека (eGFR 60 – 89 ml/min), умерена (eGFR 30 – 59 ml/min), тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min, при които не е необходима диализа) или терминален стадий на бъбречна болест (eGFR < 15 ml/min, налагаща диализа) (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва корекция на дозата за пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин над горната граница на нормата [ГГН] до $\leq 1,5 \times$ ГГН при каквато и да е стойност на аспаратаминотрансферазата [АСАТ] или общ билирубин \leq ГГН при АСАТ > ГГН). Има ограничени данни при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (общ билирубин над $1,5 \times$ ГГН, но $\leq 3,0 \times$ ГГН, и каквато и да е стойност на АСАТ) или пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (общ билирубин > $3,0 \times$ ГГН при каквато и да е стойност на АСАТ) в подкрепа на препоръка за дозата; при тези пациенти Vlenгер трябва да се използва само ако потенциалните ползи надвишават възможните рискове (вж. точка 5.2).

Телесно тегло

Vlenгер се дозира въз основа на действителното телесно тегло при започване на лечението и е проучван при пациенти с телесно тегло 37 до 170 kg (вж. точка 5.2). Ако по време на лечението настъпи промяна на телесното тегло с > 10%, изчислете наново дозата въз основа на действителното телесно тегло в момента на прилагане.

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Vlenгер в педиатричната популация за лечение на рецидивиращ или рефрактерен множествен миелом.

Начин на приложение

Vlenгер е само за интравенозна инфузия и се прилага в продължение на около 30 минути посредством инфузионна помпа, като се използва инфузионна система от поливинилхлорид или полиолефин. В случай на реакция, свързана с инфузията (РСИ), времето за прилагане може да се удължи над 30 минути, при условие че общото време в периода на използване, включващо приготвянето и прилагането на цялата доза, не надвишава допустимото време (общо 6 часа).

Vlenгер не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус.

Преди приложение Vlenгер трябва да се разрежда.

Не е необходимо филтриране на разределения разтвор. Ако все пак разределеният разтвор се филтрира, се препоръчва филтър на основата на полиетерсулфон (polyethersulfone, PES) с размер на порите 0,2 μ m или 0,22 μ m.

За указания относно разреждането, предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт, работа със и изхвърляне на флаконите вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Нежелани реакции от страна на очите

При употреба на Vlenгер са съобщавани нежелани реакции от страна на очите (напр. замъглено зрение, сухо око, дразнене на очите и фотофобия). Най-често съобщаваните находки от преглед на роговицата включват повърхностна точковидна кератопатия, наподобяващи микрокисти изменения в епитела и помътняване, със или без промени в зрителната острота или симптоми. Клинично значимите промени в зрителната острота може да бъдат свързани с временно затруднение при шофиране или работа с машини (вж. точки 4.7 и 4.8). Пациентите трябва да бъдат съветвани временно да се въздържат от дейности като шофиране и работа с машини, ако се появят симптоми, засягащи зрението (вж. точка 4.7), и да съобщават веднага всички промени в зрението. Препоръчват се редовни офталмологични прегледи.

Лекарите трябва също така да подканват пациентите да ги информират за всякакви симптоми от страна на очите. Трябва да се извършват офталмологични прегледи, включително оценка на зрителната острота и преглед със слит лампа, преди всяка от първите 4 дози Vlenгер и както е клинично показано през цялото време на лечението.

Пациентите трябва да се съветват да прилагат изкуствени сълзи без консервант поне 4 пъти дневно по време на лечението. Пациентите трябва да избягват носенето на контактни лещи до края на лечението. По указание на офталмолог може да се използват терапевтични контактни лещи.

При пациентите с поява на находки при преглед на роговицата (кератопатии като напр. повърхностна точковидна кератопатия или наподобяващи микрокисти отлагания) със или без промени в зрителната острота може да е необходима корекция на дозата (отлагане и/или намаляване) или прекратяване на лечението в зависимост от тежестта на находките (вж. Таблица 3).

Съобщавани са случаи с промени в суббазалния нервен сплит на роговицата (напр. фрагментация на нервните влакна и загуба на нервни влакна), водещи до хипестезия на роговицата, и случаи на язва на роговицата (улцерозен и инфекциозен кератит) (вж. точка 4.8). Те трябва да се лекуват незабавно от специалист по очни болести според клиничните показания. Лечението с Vlenгер трябва да се прекъсне до излекуване на язвата на роговицата (вж. Таблица 3).

Тромбоцитопения

При употреба на Vlenгер са съобщавани тромбоцитопенични събития (тромбоцитопения и понижен брой тромбоцити). Тромбоцитопенията може да доведе до сериозни кръвоизливи, включително стомашно-чревни и вътречерепни (вж. точка 4.8).

През цялото време на лечение трябва да се правят чести изследвания на пълна кръвна картина (ПКК) с диференциално броене, включително брой на тромбоцитите. При пациенти с тромбоцитопения Степен 3 или 4, както и пациенти със съпътстващо антикоагулантно лечение може да е необходимо по-често изследване и може да се подходи с отлагане на приложението или намаляване на дозата (вж. Таблица 3). Може да се прилага поддържащо лечение (напр. трансфузии на тромбоцити) в съответствие със стандартната медицинска практика.

Реакции, свързани с инфузията

При приложение на Vlenгер са съобщавани реакции, свързани с инфузията (РСИ). Повечето РСИ са Степен 1 или 2 и са отшумели в същия ден (вж. точка 4.8). Ако по време на приложението настъпи реакция, свързана с инфузията, Степен 2 или по-висока, намалете скоростта на инфузията или спрете инфузията в зависимост от тежестта на симптомите. Приложете подходящо лечение и ако състоянието на пациента е стабилно, възобновете инфузията с по-малка скорост. В случай на РСИ Степен 2 или по-висока, обмислете премедикация за следващите инфузии (вж. Таблица 3).

Пневмонит

При Vlenгер са наблюдавани случаи на пневмонит, включително с летален изход. Трябва да се извършва преглед на пациентите с новопоявили се или влошаващи се белодробни симптоми с неизяснена причина (напр. кашлица, задух), за да се изключи възможен пневмонит. В случай на подозиран или потвърден пневмонит Степен 3 или по-висока, се препоръчва употребата на Vlenгер да се прекрати и да се започне подходящо лечение.

Реактивация на вируса на хепатит В

При пациенти, лекувани с лекарствени продукти, насочени срещу В-клетките, включително Vlenгер, може да настъпи реактивация на вируса на хепатит В (HBV), което в някои случаи може да доведе до фулминантен хепатит, чернодробна недостатъчност и смърт. Пациентите, които са серопозитивни за HBV, трябва да се следят за клинични и лабораторни признаци на реактивация на HBV съгласно клиничните ръководства. При пациентите, при които по време на лечение с Vlenгер настъпи реактивация на HBV, лечението с Vlenгер трябва да се спре и пациентите да се лекуват съгласно клиничните ръководства.

Помощни вещества с известно действие

Полисорбат 80

Този лекарствен продукт съдържа полисорбат 80 (E433), който може да причини алергични реакции. Всеки флакон от 70 mg съдържа 0,28 mg полисорбат 80 (E433) в 1,4 ml реконституиран разтвор, който може да бъде изтеглен от флакона, а всеки флакон от 100 mg съдържа 0,4 mg полисорбат 80 (E433) в 2 ml реконституиран разтвор, който може да бъде изтеглен от флакона.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Въз основа на наличните *in vitro* и клинични данни за белантамаб мафодотин съществува нисък риск от фармакокинетични или фармакодинамични лекарствени взаимодействия. Клинични фармакокинетични оценки на белантамаб мафодотин в комбинация с бортезомиб, леналидомид, помалидомид и/или дексаметазон не показват клинично значимо взаимодействие от типа лекарство-лекарство между белантамаб мафодотин и тези нискомолекулни лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при жени и при мъже

Жени

Преди започване на лечение с Vlenгер при жените с детероден потенциал трябва да бъде проверен статусът по отношение на бременност. Жените с детероден потенциал трябва да

прилагат ефективни контрацептивни мерки по време на лечението си с Vlenгер и в продължение на най-малко 4 месеца след последната доза.

Мъже

Мъжете с партньорка с детероден потенциал трябва да прилагат ефективни контрацептивни мерки по време на лечението си с Vlenгер и в продължение на най-малко 6 месеца след последната доза.

Бременност

Липсват данни от употребата на белантамаб мафодотин при бременни жени. С оглед на механизма на действие на цитотоксичната съставка монOMETИЛАУРИСТАТИН F (ММАF) при приложение на бременна жена белантамаб мафодотин може да причини увреждане на ембриона и фетуса (вж. точка 5.3). Известно е, че човешките имуноглобулини (IgG) преминават през плацентарната бариера, и затова белантамаб мафодотин, който представлява IgG, има потенциала да се предава от майката към развиващия се фетус.

Vlenгер не се препоръчва по време на бременност, освен ако ползата за майката надвишава възможните рискове за фетуса. Ако лечението е необходимо за бременна жена, трябва да ѝ бъде обяснен ясно възможният риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали белантамаб мафодотин се екскретира в кърмата. Имуноглобулин G (IgG) се съдържа в малки количества в кърмата. Доколкото белантамаб мафодотин е хуманизирано моноклонално антитяло от клас IgG и с оглед на механизма му на действие, той би могъл да причини сериозни нежелани реакции при новородени или кърмачета, кърмени от лекувани майки.

Vlenгер не трябва да се използва в периода на кърмене и кърменето трябва да се избягва в продължение на най-малко 3 месеца след последната доза Vlenгер.

Фертилитет

Въз основа на находките при животни и механизма на действие белантамаб мафодотин може да засегне фертилитета при жени и мъже с репродуктивен потенциал (вж. точка 5.3).

По тази причина лекарите може да предоставят консултации относно запазването на фертилитета на жените с детероден потенциал и мъжете на лечение с Vlenгер, които искат в бъдеще да имат деца.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vlenгер повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да внимават при шофиране и работа с машини по време на лечението с Vlenгер, тъй като той може да засегне зрението и способността за шофиране или работа с машини поради ефект върху зрителната острота и други нежелани реакции от страна на очите (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции (от всякаква степен) са били находки при преглед на роговицата (включително кератопатия) (84%), намалена зрителна острота (81%), тромбоцитопения (62%), замъглено зрение (52%), сухо око (36%), усещане за чуждо тяло в окото (32%),

фотофобия (30%), дразнене на очите (28%), неутропения (27%), анемия (23%), диария (23%), невропатии (23%) и болка в окото (21%).

Най-честите сериозни нежелани реакции (от всякаква степен) са били пневмония (9%), пирексия (4%), COVID-19 (3%), COVID-19 пневмония (3%) и тромбоцитопения (2%).

Делът на пациентите, при които лечението е преустановено поради нежелани реакции, е 24%. Най-честите нежелани реакции, водещи до преустановяване на лечението, са събития, засягащи очите (7%).

Честотата на намаляване на дозата поради нежелани реакции е 63%. Най-честите нежелани реакции, водещи до намаляване на дозата, са събития, засягащи очите (39%), тромбоцитопения (12%), понижен брой тромбоцити (6%), безсъние (5%), периферна сетивна невропатия (5%), периферна невропатия (5%), неутропения (4%), умора (3%) и понижен брой неутрофили (2%).

Честотата на отлагане на прилагането на доза поради нежелани реакции е 83%. Най-честите нежелани реакции, водещи до отлагане на прилагането, са били събития, засягащи очите (67%), тромбоцитопения (16%), COVID-19 (11%), понижен брой тромбоцити (8%), неутропения (8%), инфекция на горните дихателни пътища (7%), пневмония (7%), диария (4%), пирексия (4%), понижен брой неутрофили (4%), периферна сетивна невропатия (4%), бронхит (3%), COVID-19 пневмония (3%), катаракта (3%), периферна невропатия (3%) и повишена аланинаминотрансфераза (3%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотата на нежеланите реакции е определена въз основа на честотата на нежелани събития с каквато и да е причина при пациенти с множествен миелом, на които е прилаган белантамаб мафодотин, за които след цялостна оценка се смята, че причинно-следствена връзка между лекарствения продукт и нежеланото събитие най-малкото е възможно да съществува.

Безопасността на белантамаб мафодотин е оценена при повече от 7 500 пациенти с множествен миелом, включващи 516 пациенти, на които белантамаб мафодотин е прилаган като част от тройна комбинация в проучванията DREAMM-6 (открито проучване фаза 1/2 за установяване на дозата), DREAMM-7 и DREAMM-8, 312 пациенти, на които белантамаб мафодотин е прилаган като монотерапия в проучванията DREAMM-2 и DREAMM-3, и пациенти, на които е прилаган в постмаркетинговия период.

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 4 по системно-органен клас и честота.

Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по сериозност.

Честотата е дефинирана като:

Много чести: $\geq 1/10$

Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести: $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$

Редки: $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$

Много редки: $< 1/10\ 000$

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата

Таблица 4: Нежелани реакции при пациенти с множествен миелом, лекувани с белантамаб мафодотин в клинични изпитвания и в постмаркетинговия период

Системо-органен клас (СОК)	Нежелана реакция	Честота	Честота (%)	
			Всички степени	Степен 3 – 4
Инфекции и инфестации	COVID-19	много чести	18	3
	инфекция на горните дихателни пътища	много чести	15	< 1

Системо-органен клас (СОК)	Нежелана реакция	Честота	Честота (%)	
			Всички степени	Степен 3 – 4
	пневмония	много чести	13	7
	инфекция на пикочните пътища	чести	9	2
	bronхит	чести	5	< 1
	COVID-19 пневмония	чести	3	2
	реактивация на хепатит В	нечести	< 1	< 1
Нарушения на кръвта и лимфната система	тромбоцитопения ^а	много чести	62	47
	неутропения ^б	много чести	27	22
	анемия	много чести	23	12
	лимфопения ^в	много чести	10	7
	левкопения ^г	чести	9	4
	фебрилна неутропения	чести	1	1
Нарушения на имунната система	хипогамаглобулинемия	чести	2	< 1
Нарушения на метаболизма и храненето	понижен апетит	чести	8	< 1
Психични нарушения	безсъние	много чести	13	1
Нарушения на нервната система	невропатии ^д	много чести	23	2
Нарушения на очите	находки при преглед на роговицата (включително кератопатия) ^{е,ж}	много чести	84	62
	намалена зрителна острота ^е	много чести	81	50
	замъглено зрение	много чести	52	13
	сухо око	много чести	36	5
	усещане за чуждо тяло в окото	много чести	32	2
	фотофобия	много чести	30	1
	дразнене на очите	много чести	28	3
	болка в окото	много чести	21	< 1
	катаракта	много чести	13	4
	нарушение на зрението	чести	8	5
	повишено съзрзене	чести	5	< 1
	диплопия	чести	3	< 1
	сърбеж в окото	чести	2	< 1
	очен дискомфорт	чести	1	< 1
	язва на роговицата ^з	чести	1	< 1
хипестезия на роговицата	с неизвестна честота	-	-	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	кашлица	много чести	11	< 1
	задух	чести	9	1
	пневмонит	нечести	< 1	< 1

Системо-органен клас (СОК)	Нежелана реакция	Честота	Честота (%)	
			Всички степени	Степен 3 – 4
Стомашно-чревни нарушения	диария	много чести	23	2
	гадене	много чести	17	< 1
	запек	много чести	15	< 1
	повръщане	чести	7	< 1
Хепатобилиарни нарушения	повишена аспартатаминотрансфераза	много чести	15	2
	повишена аланинаминотрансфераза	много чести	13	3
	повишена гама-глутамилтрансфераза	много чести	11	5
	порто-синусоидална съдова болест ^и	нечести	< 1	< 1
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив	чести	4	< 1
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	артралгия	много чести	11	< 1
	болка в гърба	много чести	11	< 1
	повишена креатинфосфокиназа	чести	3	1
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	албуминурия ⁱⁱ	чести	3	< 1
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора	много чести	19	3
	пирексия	много чести	18	< 1
	астения	чести	6	1
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	реакции, свързани с инфузията ^к	много чести	11	< 1

^а Включва тромбоцитопения и понижен брой тромбоцити.

^б Включва неутропения и понижен брой неутрофили.

^в Включва лимфопения и понижен брой лимфоцити.

^г Включва левкопения и понижен брой бели кръвни клетки.

^д Включва периферна сетивна невропатия, периферна невропатия, невралгия, полиневропатия, периферна моторна невропатия, загуба на сетивност, периферна сетивна и моторна невропатия

^е Според констатациите от офталмологичен преглед.

^ж Включва повърхностна точковидна кератопатия, наподобяващи микрокисти изменения в епитела, вихрообразно точковидно оцветяване, субепително помътняване, дефекти на роговичния епител и стромална мътнина със или без промени в зрителната острота.

^з Включва инфекциозен кератит и улцерозен кератит.

^и Признаците или симптомите може да включват отклонения от нормата в резултатите от изследвания на функцията на черния дроб, портална хипертония, варици и асцит.

ⁱⁱ Включва албуминурия, наличие на албумин в урината, повишено албумин-креатининово отношение в урината и микроалбуминурия.

^к Включва нежелани реакции, определени като свързани с инфузията. Реакциите, свързани с инфузията, може да включват, но не са ограничени до пирексия, втрисане, диария, гадене, астения, хипертония, летаргия и тахикардия.

Описание на избрани нежелани реакции

Нежелани реакции от страна на очите

Според сборните данни от 3 изпитвания на белантамаб мафодотин в комбинация с друго лечение (n = 516) – DREAMM-6 (открито проучване фаза 1/2 за установяване на дозата), DREAMM-7 и DREAMM-8, са съобщавани събития, засягащи очите, и те включват находки при офталмологичен преглед и нежелани реакции от страна на очите. Най-честите (> 25%) са намалена зрителна острота (90%), находки от прегледа на роговицата въз основа на констатациите от офталмологичния преглед (89%), замъглено зрение (62%), сухо око (44%), усещане за чуждо тяло в окото (40%), фотофобия (37%), дразнене на очите (35%) и болка в окото (27%).

Находките от прегледа на роговицата (кератопатии като напр. повърхностна точковидна кератопатия и наподобяващи микрокисти отлагания) са съобщени според констатациите от офталмологичния преглед като Степен 1 при 5% от пациентите, Степен 2 при 14%, Степен 3 при 59% и Степен 4 при 12%. Случаи на язва на роговицата (улцерозен и инфекциозен кератит) са съобщени при < 1% от пациентите (n = 5). При 86% от пациентите е съобщено поне 1 събитие, включващо находка при преглед на роговицата или свързано с BCVA (Степен ≥ 2).

Таблица 5 включва обобщение на намаленото зрение при пациенти с нормално изходно зрение (зрителна острота по Snellen еквивалент 20/25 или по-добро в поне едното око) и находките при преглед на роговицата от сборни данни за белантамаб мафодотин, прилаган в комбинация с друго лечение.

Таблица 5: Медиана на времетраене и отшумяване на първо събитие, засягащо очите, в клинични изпитвания (DREAMM-6, DREAMM-7, DREAMM-8; n = 516)

	Двустранно намалена BCVA		Находки при преглед на роговицата (събития Степен 2 или по-висока)
	20/50 или по-лоша	20/200 или по-лоша	
Пациенти със събитие, n (%)	161 (31)	8 (2)	423 (82)
Медиана на времето до първа поява (дни)	85	99	43
Подобрение на първото събитие ^а , n (%)	155 (96)	8 (100)	НП
Отшумяване на първото събитие ^б , n (%)	145 (90) ^б	6 (75) ^б	355 (84) ^г
Медиана на времето до отшумяване на първото събитие, дни (диапазон)	57 (8; 908)	86,5 (22; 194)	106 (8; 802)
Продължаващо първо събитие ^б , n (%)	16 (10)	2 (25)	68 (16)
Терапията продължава и проследяването продължава, n (%)	3 (2)	-	4 (< 1)
Терапията е прекратена и проследяването продължава, n (%)	2 (1)	-	8 (2)
Терапията е прекратена и проследяването е приключило, n (%)	11 (7)	2 (25)	56 (13)

НП = неприложимо

^а Подобрението е дефинирано като поне едно око, при което вече няма намалена BCVA 20/50, 20/200 или по-лоша.

^б Към датата на заключване на данните (DREAMM-6: 28.02.2023 г.; DREAMM-7: 02.10.2023 г.; DREAMM-8: 29.01.2024 г.).

^в За BCVA „отшумяване“ е дефинирано като 20/25 или по-добра в поне едното око.

^г За находките при преглед на роговицата „отшумяване“ е дефинирано като Степен 1 или по-добра според констатациите от офталмологичния преглед.

Реакции, свързани с инфузията

Общо честотата на РСИ в DREAMM-6, DREAMM-7 и DREAMM-8 (n = 516) е 6%. Почти всички РСИ са съобщени като Степен 1 (2%) и Степен 2 (4%), а < 1% от пациентите са развили РСИ Степен 3. При един пациент лечението е прекратено поради РСИ. Честотата на РСИ е 4% по време на първата инфузия, < 1% по време на втората инфузия и 2% по време на следващите инфузии. РСИ при 3% от засегнатите пациенти са овладени с намаляване на дозата, при 41% – с отлагане на прилагането на дозата, а при 50% е било необходимо да се добави премедикация.

Тромбоцитопения

Общо в DREAMM-6, DREAMM-7 и DREAMM-8 (n = 516) тромбоцитопенични събития (тромбоцитопения и понижен брой тромбоцити) са настъпили при 74% от пациентите. Тромбоцитопенични събития Степен 2 са настъпили при 10% от пациентите, Степен 3 при 26% и Степен 4 при 33%. Клиничнозначимо кървене (\geq Степен 2) е настъпило при 5% от пациентите, съпътствано от ниски нива на тромбоцитите (Степени 3 до 4). Тези събития с клиничнозначимо кървене включват: тромбоцитопения, понижен брой тромбоцити, кръвотечение от носа, кръвоизлив в пикочните пътища, хемороиден кръвоизлив, стомашно-чревен кръвоизлив, кръвоизлив в устата, мозъчен кръвоизлив и хематурия, и са от Степен 2 при < 1%, Степен 3 при 2%, Степен 4 при 3% и Степен 5 при < 1% от пациентите. Медианата на времето до първа поява на тромбоцитопения е 8 дена (диапазон: 1; 659). Медианата на продължителността на първата настъпила тромбоцитопения е 15 дена (диапазон: 1; 361). Тромбоцитопенията при 35% от засегнатите пациенти е овладяна с намаляване на дозата, при 44% – с отлагане на прилагането на доза, а при 2% се е наложило окончателно прекратяване на Vlenгер.

Инфекции

Общо в DREAMM-6, DREAMM-7 и DREAMM-8 (n = 516) случаи на COVID-19 са съобщени при 23% от пациентите, като при 4% е Степен 3, а при < 1% – Степен 4. Летален изход има при < 1% от пациентите, при 16% е имало събитие, довело до отлагане на прилагането, а при 1% се е наложило окончателно прекратяване на Vlenгер.

Общо в DREAMM-6, DREAMM-7 и DREAMM-8 (n = 516) пневмония е съобщена при 18% от пациентите, като при 9% е Степен 3, а при < 1% – Степен 4. От случаите на пневмония 2% са с летален изход, < 1% са довели до намаляване на дозата, 11% са довели до отлагане на прилагането, а 2% са наложили окончателно прекратяване на Vlenгер.

Общо в DREAMM-6, DREAMM-7 и DREAMM-8 (n = 516) случаи на COVID-19 пневмония са съобщени при 5% от пациентите, като при 3% са Степен 3, а при < 1% – Степен 4. Летален изход има при 1% от пациентите, при 4% е имало събитие, довело до отлагане на прилагането, а при < 1% се е наложило окончателно прекратяване на Vlenгер.

Старческа възраст

Общо в DREAMM-6, DREAMM-7 и DREAMM-8 (n = 516) 226 пациенти са на възраст под 65 години, 211 пациенти – на възраст 65 до под 75 години и 79 пациенти на възраст 75 или повече години. Сериозни нежелани събития са настъпили при 45% от пациентите на възраст под 65 години, при 60% от тези на възраст 65 до под 75 години и при 56% от тези на възраст 75 и повече години. Най-честата сериозна нежелана реакция е пневмония – при 9% от пациентите във възрастовата група под 65 години, 17% в групата на възраст 65 до под 75 години и 9% в групата на 75 и повече години.

Събития, засягащи очите (Степен 3 или 4), са настъпили при 76% от пациентите на възраст под 65 години, при 79% от тези на възраст 65 до под 75 години и при 71% от тези на 75 или повече години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Не е известен специфичен антидот при предозиране на белантамаб мафодотин. Ако се подозира предозиране, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за симптоми на нежелани реакции и да се предприеме подходящо поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, моноклонални антитела и конюгати антиядло-лекарство, АТС код: L01FX15.

Механизъм на действие

Белантамаб мафодотин е хуманизирано IgG1-капа моноклонално антиядло, конюгирано с цитотоксично вещество – mсMMAF. Белантамаб мафодотин се свързва с ВСМА на клетъчната повърхност и бързо навлиза в клетката. След проникването в туморната клетка цитотоксичното вещество (cys-mсMMAF) се освобождава и разрушава микротубулната мрежа, което води до блокиране на клетъчния цикъл и апоптоза. Освен това антиядлото усилва привличането и активирането на ефекторни клетки на имунната система, които убиват туморните клетки посредством антиядлозависима клетъчна цитотоксичност и фагоцитоза. Апоптозата, предизвикана от белантамаб мафодотин се придружава от маркери на имуногенна клетъчна смърт, която е възможно да допринесе за адаптивен имуноен отговор срещу туморните клетки.

Фармакодинамични ефекти

Сърдечна електрофизиология

Белантамаб мафодотин и cys-mсMMAF не водят до значимо удължаване (> 10 ms) на QTc интервала при дози до 3,4 mg/kg веднъж на всеки 3 седмици.

Имуногенност

Рядко са откривани антилекарствени антитела. Не са установени данни, показващи наличие на ефект на тези антитела върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността.

Клинична ефикасност и безопасност

DREAMM-7: белантамаб мафодотин в комбинация с бортезомиб и дексаметазон

Ефикасността и безопасността на белантамаб мафодотин в комбинация с бортезомиб и дексаметазон (BVd) са изследвани в многоцентрово рандомизирано (1:1) открито проучване фаза 3, проведено при пациенти с множествен миелом (ММ), рецидивирал след лечение с поне една предходна линия на терапия.

В рамото на BVd (N = 243) на пациентите се прилагат белантамаб мафодотин 2,5 mg/kg като интравенозна инфузия на всеки 3 седмици – в ден 1 на всеки цикъл; бортезомиб 1,3 mg/m² (подкожно) в дни 1, 4, 8 и 11 на първите 8 цикъла (21-дневни цикли); и дексаметазон 20 mg (интравенозна инфузия или перорално) в дните на прилагане на бортезомиб и на следващия ден след прилагането на бортезомиб. В рамото на даратумумаб, бортезомиб и дексаметазон (DVd) (N = 251) на пациентите се прилага даратумумаб 16 mg/kg (i.v.) всяка седмица в първите 3 цикъла, веднъж на всеки 3 седмици за цикли 4 до 8 и на всеки 4 седмици за цикли ≥ 9 . Схемите на прилагане на дексаметазон и бортезомиб са еднакви в двете рамена. В двете рамена лечението е продължило до прогресия на заболяването, смърт, неприемлива токсичност, оттегляне на съгласието на пациента или до края на проучването. Пациентите са стратифицирани по Ревизираната международна стадийна система (Revised International Staging System, R-ISS), предходна експозиция на бортезомиб и брой предходни линии на терапия.

Ключовите критерии за включване в проучването са потвърдена диагноза ММ според критериите на Международната работна група по миелом (International Myeloma Working Group, IMWG), предходно лечение с поне 1 линия на терапия за ММ и документирана прогресия на заболяването, настъпила по време на или след най-скорошната терапия. До участие не са допуснати пациенти с непоносимост към бортезомиб, пациенти, рефрактерни към бортезомиб, прилаган два пъти седмично, пациенти, на които преди е прилагана ВСМА-таргетна терапия, пациенти с настояща периферна невропатия или невропатна болка \geq Степен 2 или с настоящо заболяване на роговичния епител, с изключение на лека точковидна кератопатия.

Първичният измерител на резултатите за ефикасността е преживяемостта без прогресия (progression-free survival, PFS) според оценката на заслепена независима комисия за преглед на резултатите (Independent Review Committee, IRC) по критериите на IMWG за ММ.

Общо 494 пациенти са оценени по отношение на ефикасност в DREAMM-7. Изходните демографски данни и характеристики в двете рамена са сходни и включват: медиана на възрастта: 65 години (36% на възраст 65 – 74 години и 14% на възраст 75 и повече години); 55% мъже, 45% жени; 83% от бялата раса, 12% от азиатски произход, 4% чернокожи, < 1% от смесен расов произход; стадий по R-ISS към момента на скрининга: I (41%), II (53%), III (5%); 28% с висок цитогенетичен риск, медиана на броя предходни линии на терапия: 1; 8% с наличие на екстремедуларна болест; функционално състояние по ECOG (ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, Източна кооперативна група по онкология) на пациентите, на които е приложено лечение в изпитването (N = 488): 0 (48%), 1 (48%) или 2 (4%). В рамото на BVd 90% от пациентите са били с предходна терапия с протеазомен инхибитор (бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб), 81% от пациентите са били с предходна терапия с имуномодулятор (леналидомид, талидомид, помалидомид), а 67% от пациентите са били с предходна автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT – autologous stem cell transplantation). 9% от пациентите са били рефрактерни към терапия с протеазомен инхибитор и 39% – рефрактерни към терапия с имуномодулятор. В рамото на DVd 86% от пациентите са били с предходна терапия с протеазомен инхибитор (бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб), 86% от пациентите са били с предходна терапия с имуномодулятор (леналидомид, талидомид, помалидомид), а 69% от пациентите са били с предходна автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT). Десет процента от пациентите са били рефрактерни към терапия с протеазомен инхибитор и 41% – рефрактерни към терапия с имуномодулятор.

При пациентите, лекувани с белантамаб мафодотин в комбинация с бортезомиб и дексаметазон, има статистически значимо подобрене на PFS, общата преживяемост (overall survival – OS) и честотата на негативност по отношение на минимално остатъчно заболяване (minimal residual disease, MRD) в сравнение с пациентите на даратумумаб, бортезомиб и дексаметазон. В Таблица 6 и Фигури 1 и 2 са представени резултатите за ефикасност към момента на първия междинен анализ (дата на заключване на данните 2 октомври 2023 г.), с изключение на OS, за

която са представени данните към датата на заключване на данните за втория междинен анализ (7 октомври 2024 г.).

Таблица 6: Резултати за ефикасност в DREAMM-7

	Белантамаб мафодотши плюс бортезомиб и дексаметазон (BVd) ^a N = 243	Даратумумаб плюс бортезомиб и дексаметазон (DVd) ^a N = 251
Първична крайна точка		
Преживяемост без прогресия (PFS)^b		
Брой (%) пациенти със събитие	91 (37)	158 (63)
Медиана в месеци (95% CI) ^b	36,6 (28,4; НД)	13,4 (11,1; 17,5)
Коефициент на риск (95% CI) ^г	0,41 (0,31; 0,53)	
р-стойност ^д	< 0,00001	
Вторични крайни точки		
Обща преживяемост (OS)		
Брой (%) пациенти със събитие	68 (28)	103 (41)
Медиана в месеци (95% CI) ^b	НД (НД; НД)	НД (41; НД)
Коефициент на риск (95% CI) ^г	0,58 (0,43; 0,79)	
р-стойност	0,00023	
Негативност по отношение на минимално остатъчно заболяване (MRD)^{б,е,ж}		
Процент пациенти, (95% CI)	24,7 (19,4; 30,6)	9,6 (6,2; 13,9)
р-стойност ^з	< 0,00001	

CI = доверителен интервал (confidence interval); НД = не е достигната.

^a Данните за ефикасност се основават на intent to treat (ITT) популацията.

^б Отговорът е определен въз основа на оценката на IRC по критериите на IMWG.

^в По метода на Brookmeyer и Crowley.

^г На базата на стратифициран регресионен модел на Cox.

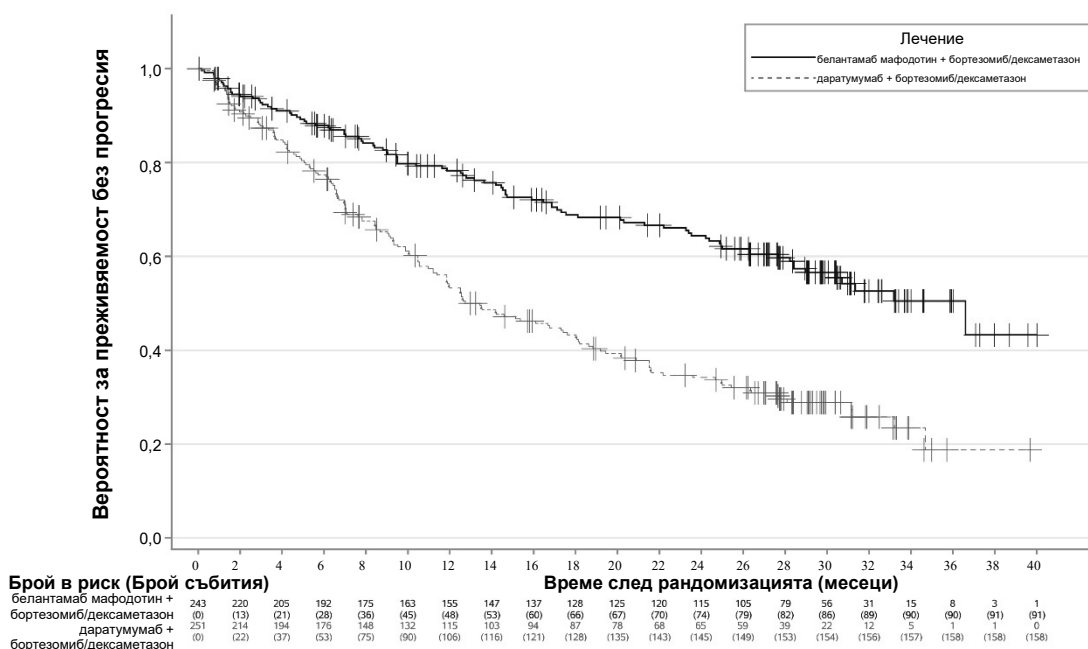
^д Едностранны р-стойност на базата на стратифициран log-rank тест.

^е За пациентите с пълен отговор или по-добър.

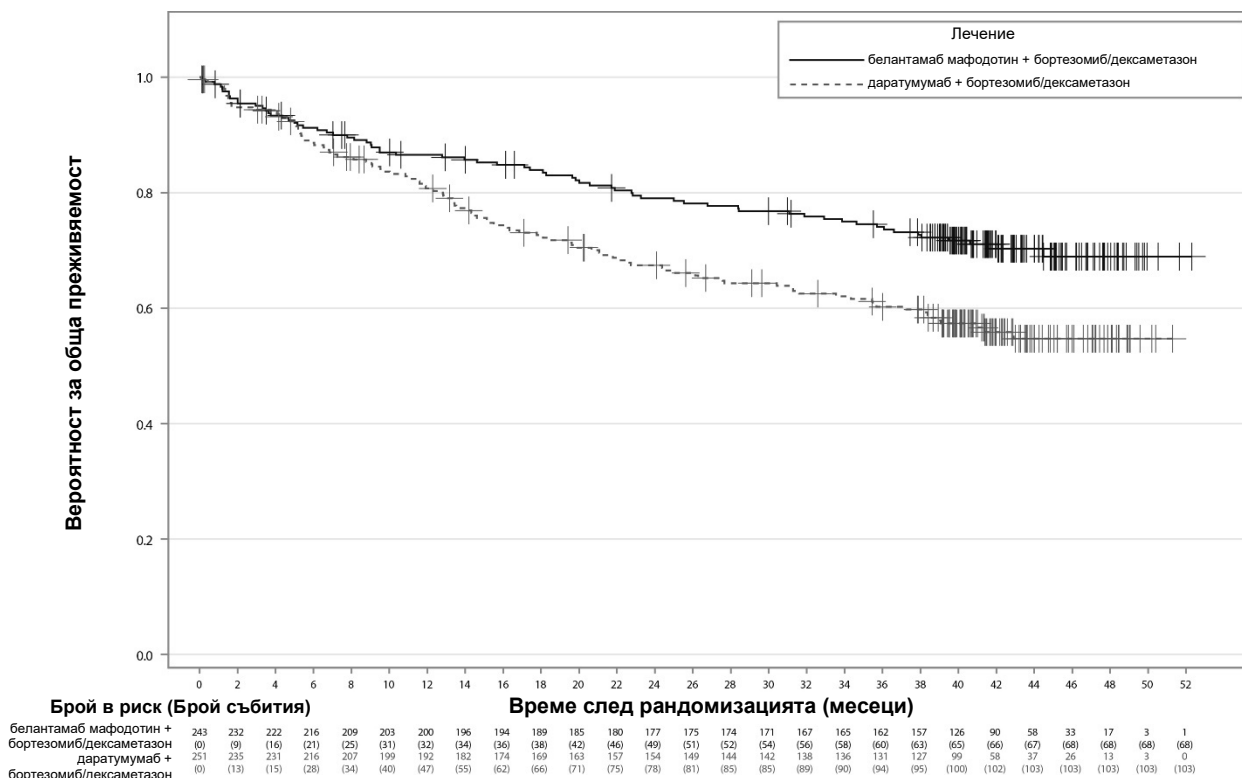
^ж Оценена чрез Next Generation Sequencing (NGS) с прагова стойност 10⁻⁵.

^з Двустранна р-стойност на базата на стратифициран Cochran-Mantel-Haenszel тест.

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия според IRC в DREAMM-7



Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост в DREAMM-7



DREAMM-8: белантамаб мафодотин в комбинация с помалидомид и дексаметазон
 Ефикасността и безопасността на белантамаб мафодотин в комбинация с помалидомид и дексаметазон (BpD) са изследвани в многоцентрово рандомизирано (1:1) открито проучване фаза 3, проведено при пациенти с множествен миелом (ММ), рецидивирал след лечение с поне една предходна линия на терапия, включваща леналидомид.

В рамото на VPd (N = 155) на пациентите се прилага белантамаб мафодотин 2,5 mg/kg като интравенозна инфузия еднократно в ден 1 на цикъл 1 (28-дневен цикъл), а по-нататък белантамаб мафодотин 1,9 mg/kg като интравенозна инфузия на всеки 4 седмици в ден 1 на цикъл 2 и следващите цикли (28-дневни цикли); помалидомид 4 mg (перорално [p.o.]) в дни 1 до 21; и дексаметазон 40 mg p.o. в дни 1, 8, 15 и 22 във всички цикли (28-дневни цикли). В рамото на помалидомид, бортезомиб и дексаметазон (PVd) (N = 147) помалидомид 4 mg p.o. се прилага на всеки 3 седмици в дни 1 до 14 във всички цикли (21-дневни цикли); бортезомиб 1,3 mg/m² се прилага подкожно в дни 1, 4, 8 и 11 на първите 8 цикъла и в дни 1 и 8 на цикъл 9 и следващите цикли (21-дневни цикли). Дексаметазон 20 mg p.o. се прилага в дните на прилагане на бортезомиб и на следващия ден след прилагането на бортезомиб. Дозата дексаметазон при пациентите на възраст 75 и повече години във всяко рамо е намалена наполовина. В двете рамена лечението е продължило до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност, оттегляне на съгласието на пациента, започване на друго противораково лечение или до края на проучването/смърт. Пациентите са стратифицирани по брой предходни линии на терапия, предходна експозиция на бортезомиб, предходна анти-CD38 терапия и състояние по Международната стадийна система (International Staging System, ISS).

Ключовите критерии за включване в проучването са потвърдена диагноза ММ според критериите на IMWG, предходно лечение с поне 1 линия на терапия за ММ, включваща леналидомид, и документирана прогресия на заболяването, настъпила по време на или след най-скорошната терапия. До участие не са допуснати пациенти, които преди това са лекувани с помалидомид или имат непоносимост към помалидомид, пациенти, на които е прилагана ВСМА-таргетна терапия, и пациенти с настоящо заболяване на роговицата, с изключение на лека точковидна кератопатия.

Първичният измерител на резултатите за ефикасността е PFS според оценката на заслепените данни, извършена от IRC по критериите на IMWG за ММ.

Общо 302 пациенти са оценени по отношение на ефикасност в DREAMM-8. Изходните демографски данни и характеристики в двете рамена са сходни и включват: медиана на възрастта: 67 години (43% на възраст 65 – 74 години и 18% на възраст 75 и повече години); 60% мъже, 40% жени; 86% от бялата раса, 12% от азиатски произход, < 1% с произход от коренното население на Хавайските и други Тихоокеански острови, < 1% от смесен произход; стадий по ISS към момента на скрининга: I (59%), II (26%), III (15%); 33% с висок цитогенетичен риск, медиана на броя предходни линии на терапия: 1; 10% с наличие на екстрамедуларна болест; функционално състояние по ECOG на пациентите, на които след включване в изпитването е приложено лечение (N = 295): 0 (55%), 1 (42%) или 2 (3%). В рамото на VPd 100% от пациентите са били с предходна терапия с имуномодулатор (леналидомид, талидомид), 90% от пациентите са били с предходна терапия с протеазомен инхибитор (бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб), 25% от пациентите са били с предходна предходна анти-CD38 терапия (даратумумаб, изатуксимаб), а 64% от пациентите са били с предходна ASCT. 82% от пациентите са били рефрактерни към терапия с имуномодулатор, 26% от пациентите са били рефрактерни към терапия с протеазомен инхибитор и 23% – рефрактерни към анти-CD38 терапия. В рамото на PVd 100% от пациентите са били с предходна терапия с имуномодулатор (леналидомид, талидомид), 93% от пациентите са били с предходна терапия с протеазомен инхибитор (бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб), 29% от пациентите са били с предходна анти-CD38 терапия (даратумумаб, изатуксимаб, анти-CD38), а 56% от пациентите са били с предходна ASCT. 76% от пациентите са били рефрактерни към терапия с имуномодулатор, 24% – рефрактерни към терапия с протеазомен инхибитор и 24% – рефрактерни към анти-CD38 терапия.

При пациентите, лекувани с белантамаб мафодотин в комбинация с помалидомид и дексаметазон, има статистически значимо подобрене на PFS в общата популация в сравнение с пациентите на помалидомид, бортезомиб и дексаметазон. Резултатите за ефикасност към момента на първия междинен анализ (дата на заключване на данните 29 януари 2024 г.) са представени в Таблица 7 и Фигури 3 и 4.

Таблица 7: Резултати за ефикасност в DREAMM-8

	Белантамаб мафодотин плюс помалидомид и дексаметазон (BPd)^a N = 155	Помалидомид плюс бортезомид и дексаметазон (PVd)^a N = 147
Първична крайна точка		
Преживяемост без прогресия (PFS)^b		
Брой (%) пациенти със събитие	62 (40)	80 (54)
Медиана в месеци (95% CI) ^{b, г, д}	НД (20,6; НД)	12,7 (9,1; 18,5)
Коефициент на риск (95% CI) ^e	0,52 (0,37; 0,73)	
р-стойност ^ж	< 0,001	
Вторични крайни точки^з		
Обща преживяемост (OS)		
Брой (%) пациенти със събитие	49 (32)	56 (38)
Медиана в месеци (95% CI) ^b	НД (33; НД)	НД (25,2; НД)
Коефициент на риск (95% CI) ^e	0,77 (0,53; 1,14)	
Негативност по отношение на минимално остатъчно заболяване (MRD)^{б,и,й}		
Процент пациенти (95% CI)	23,9 (17,4; 31,4)	4,8 (1,9; 9,6)

CI = доверителен интервал; НД = не е достигната.

^a Данните за ефикасност се основават на intent to treat (ITT) популацията.

^б Отговорът е определен въз основа на оценката на IRC по критериите на IMWG.

^в По метода на Brookmeyer и Stowley.

^г Медиана на времето на проследяване 21,8 месеца.

^д Към датата на заключване на данните (29 януари 2024 г.).

^е На базата на стратифициран регресионен модел на Cox.

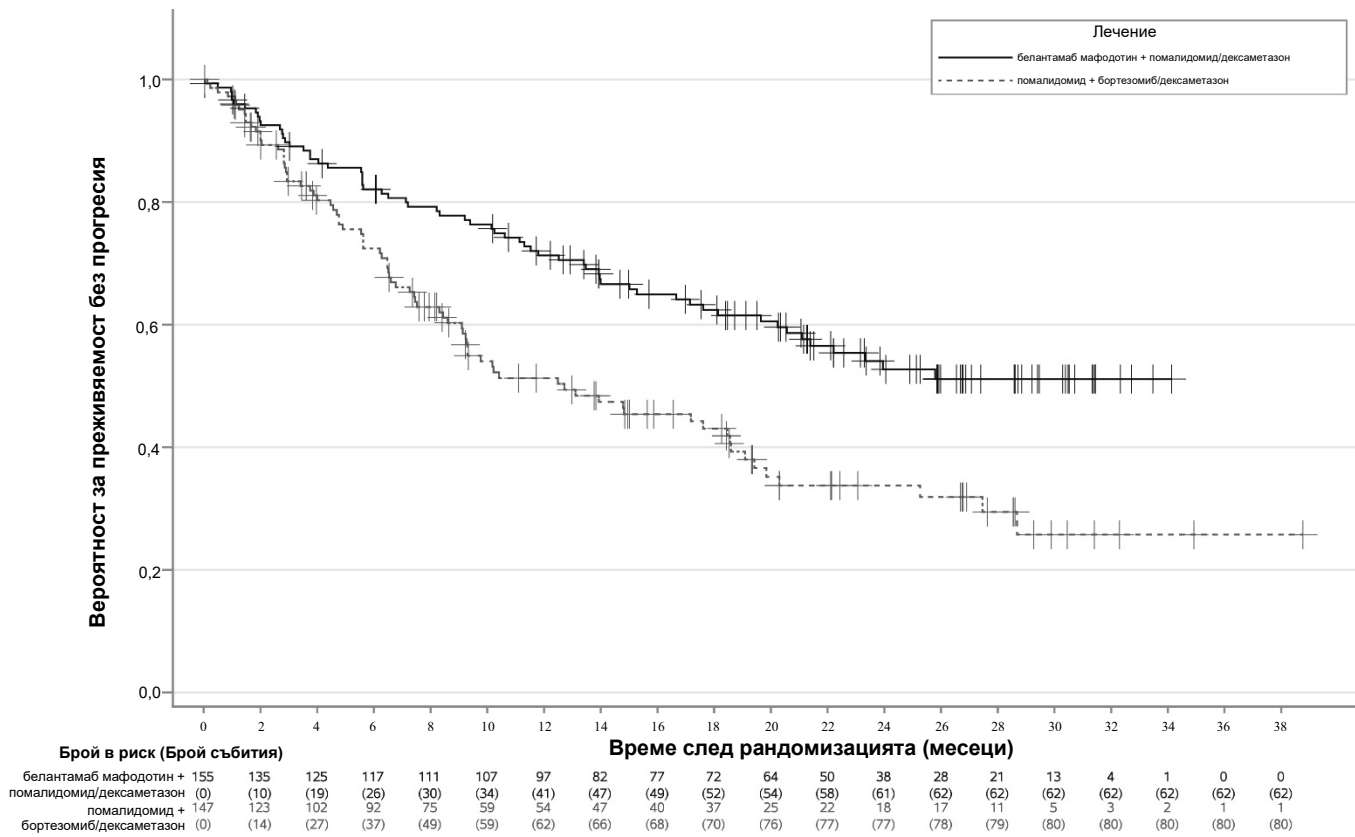
^ж Едностранны р-стойност на базата на стратифициран log-rank тест.

^з Резултатите не покриват критерия за статистическа значимост.

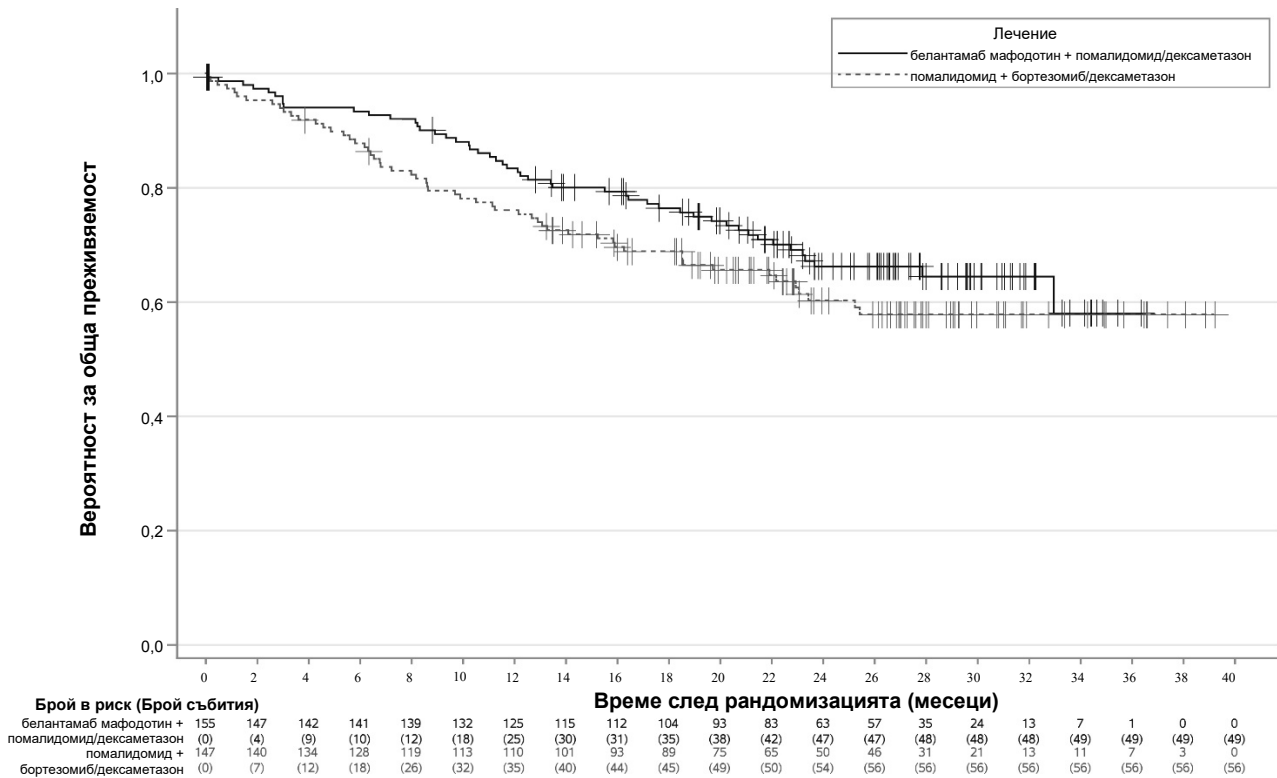
^и За пациентите с пълен отговор или по-добър.

^й Оценена чрез NGS с прагова стойност 10^{-5} .

Фигура 3: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия според IRC в DREAMM-8



Фигура 4: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост в DREAMM-8



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Venrep във всички подгрупи на педиатричната популация за множествен миелом (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Максимална концентрация на ADC белантамаб мафодотин се наблюдава в момента на или малко след края на инфузията, а cys-mcMMAF достига пикова концентрация приблизително 24 часа след прилагането.

Таблица 8 описва фармакокинетиката на белантамаб мафодотин в края на първия 3-седмичен интервал при доза 2,5 mg/kg в ден 1 на цикъл 1.

Таблица 8: Фармакокинетика на белантамаб мафодотин в края на първия 3-седмичен интервал^a

	AUC ^b	C _{cp21}	C _{max}	C _τ
ADC (%)	3 950 µg•h/ml (30,6)	7,83 µg/ml (30,6)	43,7 µg/ml (22,1)	2,03 µg/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 = конюгат антитяло-лекарство (antibody-drug conjugate); AUC = площ под кривата концентрация-време; C_{cp21} = средна концентрация на белантамаб мафодотин за 21-дневния период; C_{max} = максимална плазмена концентрация; C_τ = концентрация в края на дозовия интервал.

^a Данните са представени като средногеометрична стойност (% CV) на базата на популационни фармакокинетични модели.

^b AUC е AUC_(0–21ден) за ADC и AUC_(0–7ден) за cys-mcMMAF.

Кумулирането на белантамаб мафодотин (ADC) е минимално до умерено (съотношението от цикъл 3 спрямо цикъл 1 е 1,13 за C_{max} и 1,58 за AUC), а кумулирането на cys-mcMMAF е пренебрежимо малко според наблюденията от клиничните изпитвания със схема на прилагане веднъж на всеки 3 седмици.

Разпределение

In vitro cys-mcMMAF се свързва в малка степен с протеини (70% несвързан при концентрация 5 ng/ml) в човешка плазма, като свързването е зависимо от концентрацията.

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ средногеометричният обем на разпределение на белантамаб мафодотин в стационарно състояние е 10,8 l (геометричен CV% 22%).

Биотрансформация

Очаква се частта на белантамаб мафодотин, представляваща моноклонално антитяло, да претърпява протеолиза до малки пептиди и отделни аминокиселини посредством протеолитични ензими, налични навсякъде в организма. В проучвания с инкубация с човешка чернодробна фракция S9 cys-mcMMAF има ограничен метаболитен клирънс.

Лекарствени взаимодействия

Проучвания *in vitro* показват, че *cys-mcMMAF* не е инхибитор, нито индуктор или чувствителен субстрат на цитохром P450 ензими, но е субстрат на полипептида транспортер на органични аниони (organic anion transporting polypeptide, OATP) 1B1 и OATP1B3, протеина, свързан с множествена лекарствена резистентност (multidrug resistance-associated protein, MRP)1, MRP2, MRP3, експортната помпа за жлъчни соли (bile salt export pump, BSEP) и е възможно да е субстрат на P-гликопротеина (P-gp). Не се очакват клинично значими взаимодействия с лекарства, които са инхибитори или индуктори на тези ензими и транспортери.

Елиминиране

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ при пациенти, лекувани с белантамаб мафодотин като монотерапия или в комбинация с други лекарствени продукти, средногеометричният (геометричен CV %) начален системен клирънс (CL) на белантамаб мафодотин (ADC) е 0,901 l/ден (40%), а елиминационният полуживот е 13 дена (26%). След лечение CL в стационарно състояние е 0,605 l/ден (43%) или приблизително с 33% по-малък от началния системен CL, с елиминационен полуживот 17 дена (31%).

Екскрецията на непроменен *cys-mcMMAF* в урината след прилагане на дозата в цикъл 1 не е значителна (приблизително 18% от дозата), като не се откриват други метаболити, произхождащи от *MMAF*.

Линейност/нелинейност

Белантамаб мафодотин показва пропорционална на дозата фармакокинетика в препоръчителния дозов диапазон, с намаляване на клирънса с течение на времето.

Специални популации

Старческа възраст

Въз основа на популация пациенти на възраст от 32 до 89 години възрастта не е значима ковариата в популационните фармакокинетични анализи.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане, което включва тежка степен на увреждане (eGFR 15 – 29 ml/min, n = 8) или краен стадий на бъбречно заболяване (eGFR < 15 ml/min) на диализа (n = 8) или без диализа (n = 5), стойностите на C_{max} и $AUC_{(0-t)}$ на белантамаб мафодотин се отличават с приблизително 20% от стойностите, наблюдавани при пациенти с нормална бъбречна функция или с лека степен на бъбречно увреждане (eGFR \geq 60 ml/min, n = 8). За *cys-mcMMAF* промените на C_{max} и $AUC_{(0-168h)}$ са по-вариабилни (до приблизително 2 пъти). Като цяло бъбречното увреждане няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на белантамаб мафодотин или *cys-mcMMAF*.

Бъбречната функция (eGFR 12 – 150 ml/min) не е значима ковариата в популационните фармакокинетични анализи, включващи пациенти с нормална бъбречна функция, лека (eGFR 60 – 89 ml/min), умерена (eGFR 30 – 59 ml/min) или тежка (eGFR < 30 ml/min, при която не е необходима диализа) степен на бъбречно увреждане.

Поради големината на молекулата не се очаква белантамаб мафодотин да се отстранява чрез диализа. Въпреки че свободният *cys-mcMMAF* може да се отстранява чрез диализа, системната експозиция на *cys-mcMMAF* е много малка и въз основа на анализ експозиция-отговор не е установено да е свързана с ефикасността или безопасността.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални проучвания при пациенти с чернодробно увреждане.

Чернодробната функция по класификацията на Работната група по органна дисфункция на Националния онкологичен институт на САЩ (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group) не е значима ковариата в популационните фармакокинетични анализи, включващи пациенти с нормална чернодробна функция, лека (общ билирубин > ГГН до $\leq 1,5 \times$ ГГН при каквато и да е стойност на АСАТ или общ билирубин \leq ГГН при АСАТ > ГГН) или умерена (общ билирубин над $1,5 \times$ ГГН, но $\leq 3,0 \times$ ГГН, и каквато и да е стойност на АСАТ) степен на чернодробно увреждане. Налични са ограничени данни при пациенти с умерена ($n = 5$) или тежка степен на чернодробно увреждане ($n = 1$, общ билирубин > $3,0 \times$ ГГН при каквато и да е стойност на АСАТ) в популационните фармакокинетични анализи.

Телесно тегло

Телесното тегло (37 до 170 kg) е значима ковариата в популационните фармакокинетични анализи, но този ефект ще бъде коригиран чрез пропорционалната на теглото дозировка (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологични и/или фармакологични данни при животни

В неклиничните изпитвания главните неблагоприятни находки (пряко свързани с белантамаб мафодотин) при експозиции, подобни на тези при препоръчителната клинична доза 2,5 mg/kg, при плъхове и маймуни са повишени чернодробни ензими, понякога свързани с хепатоцелуларна некроза съответно при ≥ 10 mg/kg и ≥ 3 mg/kg, и повишаване на алвеоларните макрофаги, свързано с еозинофилен материал в белите дробове при ≥ 3 mg/kg (само при плъхове). Повечето находки при животни са свързани с цитотоксичната част на конюгата антитяло-лекарство; хистопатологичните промени, наблюдавани в тестисите и в белите дробове, не са обратими при плъхове.

При плъхове и зайци се наблюдава некроза на единични клетки в роговичния епител и/или увеличение на митозите на роговични епителни клетки. При зайци се наблюдава възпаление на стромата на роговицата, свързано с повърхностно помътняване и васкуларизация.

Белантамаб мафодотин навлиза в клетките в цялото тяло по механизъм, който не е свързан с експресията на рецептора ВСМА върху клетъчната мембрана.

Канцерогенност/мутагенност

Белантамаб мафодотин е генотоксичен при скринингово *in vitro* изпитване за микроядра в човешки лимфоцити, в съответствие с фармакологичния ефект на предизвиканото от *cy5-mCMMAF* разрушаване на микротубулите, причиняващо анеуплоидия.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност или окончателни проучвания за генотоксичност на белантамаб мафодотин.

Репродуктивна токсичност

Не са провеждани проучвания при животни за оценка на потенциалните ефекти на белантамаб мафодотин върху репродукцията или развитието. Механизмът на действие се състои в убиване на бързоделящи се клетки, което би засегнало развиващия се ембрион, който има бързоделящи се клетки. Съществува и потенциален риск от унаследяеми промени поради анеуплоидия в женските зародишни клетки.

Наблюдавани са ефекти върху мъжките и женските репродуктивни органи при животни при дози ≥ 10 mg/kg, т.е. приблизително 4 пъти по-високи от експозицията при клиничната доза. В яйчниците на плъхове са наблюдавани лутеинизирани, неовулаторни фоликули след 3 дози веднъж седмично. Находките в мъжките репродуктивни органи, които са нежелани и

прогресират при многократно прилагане при плъхове, включват изразена дегенерация/атрофия на семенните каналчета, която обикновено не е обратима след спиране на прилагането.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев цитрат дихидрат
Лимонена киселина монохидрат (E330)
Трехалоза дихидрат
Динатриев едетат
Полисорбат 80 (E433)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

4 години

Реконституиран разтвор

Реконституираният разтвор може да се съхранява до 4 часа при стайна температура (20 °C – 25 °C) или да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C) до 4 часа. Да не се замразява.

Разреден разтвор

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага.

Ако не се използва веднага, разреденият разтвор преди приложение може да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C) до 24 часа. Да не се замразява. Ако е съхраняван в хладилник, преди прилагане разреденият разтвор трябва да се остави да достигне стайна температура.

Разреденият инфузионен разтвор може да стои на стайна температура (20 °C – 25 °C) максимум 6 часа (включващи и времето на прилагане на инфузията).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Вленгер 70 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Флакон от стъкло тип 1 с обем 6 ml, съдържащ 70 mg прах, запечатан със запушалка от бромобутилова гума и алуминиева обкатка с пластмасово отчупващо се капаче.

Опаковка: 1 флакон

Vlenгер 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Флакон от стъкло тип 1 с обем 6 ml, съдържащ 100 mg прах, запечатан със запушалка от бромобутилова гума и алуминиева обкатка с пластмасово отчупващо се капаче.

Опаковка: 1 флакон

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Необходимо е особено внимание по време на работа и приготвяне на Vlenгер. Спазвайте процедурите за правилна работа със и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти.

Приготвяне на инфузионен разтвор

Vlenгер е цитотоксичен противораков лекарствен продукт. Трябва да се спазват съответни процедури за правилна работа. Трябва да се прилага асептична техника за реконституиране (разтваряне) и разреждане на разтвора за прилагане.

Изчислете дозата (mg), необходимия общ обем (ml) разтвор и брой флакони на базата на действителното телесно тегло на пациента (kg).

Реконституиране (разтваряне)

1. Извадете флакона/флаконите Vlenгер от хладилника и ги оставете приблизително за 10 минути да достигнат стайна температура.
2. Реконституирайте всеки флакон от 70 mg с 1,4 ml вода за инжекции, за да се получи концентрация 50 mg/ml. Леко въртете флакона, за да улесните разтварянето, без да го обръщате. Не разклащайте.

Реконституирайте всеки флакон от 100 mg с 2 ml вода за инжекции, за да се получи концентрация 50 mg/ml. Леко въртете флакона, за да улесните разтварянето, без да го обръщате. Не разклащайте.

3. Прегледайте визуално реконституирания разтвор за видими частици и промяна в цвета. Реконституираният разтвор трябва да е бистра до опалесцентна, безцветна до жълта или кафява течност. Изхвърлете реконституирания разтвор, ако се виждат чужди частици, които не са прозрачни до бели белтъчни частици.

Разреждане

1. Изтеглете от всеки флакон необходимия обем за изчислената доза.
2. В инфузионния сак, съдържащ 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, добавете необходимото количество Vlenгер. Смесете разредения разтвор чрез внимателно обръщане. Крайната концентрация на разредения разтвор трябва да е от 0,2 mg/ml до 2 mg/ml. Не разклащайте.
3. Изхвърлете неизползания реконституиран разтвор Vlenгер, останал във флакона.

Ако разреденият разтвор не се използва веднага, той може да се съхранява в хладилник (2° C – 8 °C) не повече от 24 часа преди прилагането. Ако е съхраняван в хладилник, оставете разредения разтвор да достигне стайна температура преди прилагането. Разреденият разтвор може да стои на стайна температура (20 °C – 25 °C) максимум 6 часа (включващи и времето на прилагане на инфузията).

Прилагане

1. Прилагайте разредения разтвор само като интравенозна инфузия в продължение на приблизително 30 минути, като използвате инфузионна система от поливинилхлорид или

полиолефин. В случай че времето на прилагане бъде удължено над 30 минути, не надвишавайте допустимия 6-часов период на употреба, включващ приготвянето и прилагането на цялата доза.

2. Не е необходимо филтриране на разределения разтвор. Ако все пак разределеният разтвор се филтрира, се препоръчва филтър на основата на полиетерсулфон (PES) с размер на порите 0,2 µm или 0,22 µm.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Blenrep 70 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
EU/1/25/1948/001

Blenrep 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
EU/1/25/1948/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И
ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Vlenper във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на учебните материали, включително вида на средствата за комуникация, начините за разпространение и всички други аспекти на програмата.

ПРУ трябва да осигури във всяка държава членка, където Vlenper е пуснат на пазара, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват или отпускат Vlenper, и пациентите, на които се прилага Vlenper, да имат достъп до/да получат следните учебни материали, които се разпространяват по начините, съгласувани с националния компетентен орган:

- Учебни материали за медицински специалисти
- Учебни материали за пациенти
- Карта на пациента

Учебните материали за медицински специалисти съдържат следната ключова информация:

- Подробна информация за ефектите на белантамаб мафодотин върху очите, включително правилното определяне на степента на тежест
- Описание на необходимите офталмологични прегледи за пациентите, на които се прилага белантамаб мафодотин, преди всяка от първите 4 дози белантамаб мафодотин и както е клинично показано по-нататък:
 - Преглед със слит лампа за осигуряване на подробна информация за ефекта на белантамаб мафодотин върху окото, включително преглед на роговицата, находки като напр. повърхностна точковидна кератопатия, наподобяващи микрокисти изменения в епитела и помътняване, със или без промени в зрителната острота.
 - Измерване на най-добре коригираната зрителна острота като измерител на ефекта на находките от прегледа на роговицата върху зрителната острота.
- Основни послания, които трябва да се предадат на пациента по време на консултацията:
 - Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечението може да възникнат нежелани реакции от страна на очите.
 - Пациентите трябва да бъдат посъветвани по време на лечението да си прилагат изкуствени сълзи без консервант поне 4 пъти дневно.
 - Пациентите трябва да избягват употреба на контактни лещи до края на лечението.
 - Пациентите трябва да се консултират със своя хематолог/онколог при поява на нежелани реакции от страна на очите.

Учебните материали за пациентите съдържат следната ключова информация:

- Описание на проблемите с очите, съобщени за белантамаб мафодотин, които може да възникнат по време на лечението.
- Прегледи на очите трябва да се извършват преди всяка от първите 4 дози белантамаб мафодотин и както е клинично показано по-нататък.
- Основни данни за анатомията и физиологията на окото и описание на прегледите на очите.
- При пациенти с възникнали проблеми с очите може да се наложи корекция на дозата белантамаб мафодотин, което означава намаляване на дозата или промяна на интервала между прилагането на дозите. Вашият лекар може да Ви насочи за преглед от специалист по очни болести.
- Трябва да кажете на Вашия хематолог/онколог за всякакви минали или настоящи проблеми със зрението или очите.
- Ако настъпят промени в зрението Ви, докато сте на лечение с белантамаб мафодотин, свържете се с Вашия хематолог/онколог.
- Вашият лекар ще Ви посъветва по време на лечението да използвате капки за очи, наречени изкуствени сълзи без консервант. Прилагайте ги както ви е казал.
- Дневници за капките за очи и назначени часове.

Картата на пациента съдържа следните основни послания:

- Показва, че пациентът е на лечение с белантамаб мафодотин, за който е известно, че предизвиква сериозни нежелани реакции от страна на очите (включително кератопатия), и съдържа данни за контакт с лекуващия хематолог/онколог и офталмолога.
- Показва се на лекаря при редовните посещения за проследяване.
- Пациентите трябва да показват на фармацевта картата на пациента, за да намери изкуствени сълзи без консервант за употреба съгласно указанията.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ВЛЕНРЕР 70 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
белантамаб мафодотин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 70 mg белантамаб мафодотин (50 mg/ml след разтваряне).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и натриев цитрат дихидрат, лимонена киселина монохидрат, трехалоза дихидрат, динатриев едетат, полисорбат 80. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозна инфузия след разтваряне и разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.

За отваряне натиснете тук

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично: да се работи с повишено внимание.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1948/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ВЛЕНРЕР 70 mg прах за концентрат
белантамаб мафодотин
i.v.
цитотоксично

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

70 mg

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BLENREP 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
белантамаб мафодотин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 100 mg белантамаб мафодотин (50 mg/ml след разтваряне).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и натриев цитрат дихидрат, лимонена киселина монохидрат, трехалоза дихидрат, динатриев едетат, полисорбат 80. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозна инфузия след разтваряне и разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.

За отваряне натиснете тук

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично: да се работи с повишено внимание.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1948/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ВLENREP 100 mg прах за концентрат
белантамаб мафодотин
i.v.
цитотоксично

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Vlenper 70 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор **Vlenper 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор** белантамаб мафодотин (belantamab mafodotin)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви приложат това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vlenper и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Vlenper
3. Как се прилага Vlenper
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Vlenper
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Vlenper и за какво се използва

Vlenper съдържа активното вещество белантамаб мафодотин. Той се използва в комбинация с други лекарства срещу рак за лечение на възрастни с вид рак на костния мозък, наречен множествен миелом.

Белантамаб мафодотин се състои от *моноклонално антитяло*, свързано с цитотоксично вещество (вид лекарство против рак). Моноклоналното антитяло е протеин, разработен да намира в организма Ви раковите клетки на множествения миелом и да се свързва с тях. След като се прикрепят към раковите клетки, цитотоксичното вещество се освобождава в тях и ги убива.

Vlenper ще Ви бъде прилаган заедно с други лекарства срещу рак, които се използват за лечение на множествен миелом:

- бортезомиб и дексаметазон, или
- помалидомид и дексаметазон.

Важно е да прочетете листовките за пациента на тези лекарства. Ако имате някакви въпроси, свързани с тези лекарства, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Vlenper

Не трябва да Ви се прилага Vlenper

- ако сте алергични към белантамаб мафодотин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

→ **Обсъдете с Вашия лекар**, ако мислите, че това се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Vlenper, ако имате:

Проблеми с очите

Това лекарство може да причини изменения на повърхността на окото, което може да доведе до промени в зрението, замъглено зрение и сухота в очите.

Преди всяка от първите 4 дози от това лекарство очите Ви трябва да бъдат прегледани от специалист по очни болести. Вашият лекар може да Ви назначи допълнителни изследвания на очите, докато сте на лечение с Vlenper. Дори ако изглежда, че зрението Ви е добро, е важно по време на лечението с това лекарство очите Ви да бъдат прегледани, защото някои изменения може да настъпят без симптоми и може да се видят само при преглед на очите.

→ **Не използвайте контактни лещи**, докато лечението продължава, освен ако очният Ви лекар Ви е казал, че трябва да използвате.

Вашият лекар ще Ви посъветва по време на лечението да използвате капки за очи, наречени изкуствени сълзи без консервант, поне 4 пъти дневно за овлажняване и смазване на очите. Трябва да ги прилагате както Ви е казано.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако забележите промени в зрението си. Лекарят може да намали дозата Ви или да промени интервала между дозите. Освен това Вашият лекар може да Ви насочи за преглед от специалист по очни болести.

→ **Свържете се с Вашия лекар**, ако имате замъглено зрение или други проблеми с очите.

Необичайна поява на синини и кървене

Vlenper може да намали броя на кръвните клетки, наречени тромбоцити, които помагат за съсирването на кръвта. Симптомите на нисък брой тромбоцити (*тромбоцитопения*) включват:

- необичайна поява на синини,
- по-дълго от обичайното кървене след взимане на кръв за изследване или след порязване,
- кървене от носа или венците, или по-сериозно кървене.

Вашият лекар ще Ви назначава изследване на кръвта преди започване на лечението и редовно по време на лечението с Vlenper, за да проверява дали броят на тромбоцитите Ви е нормален.

→ **Трябва да кажете на Вашия лекар**, ако се появи необичайно кървене или образуване на синини, или някакви симптоми, които Ви притесняват.

Реакции, свързани с инфузията

Vlenper се прилага чрез вливане (*инфузия*) във вена. Някои хора, на които се прилагат инфузии, развиват *реакции, свързани с инфузията*. Тези реакции може да се проявят по време на инфузията или до 24 часа след инфузията. В редки случаи може да получите тежка алергична реакция, която може да включва оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото, затруднено преглъщане или дишане или сърбящ обрив (*уртикария*).

→ За още признаци на реакция, свързана с инфузията, вижте точка 4.

→ **Веднага потърсете медицинска помощ**, ако смятате, че може би имате алергична реакция.

Ако преди сте имали реакция, свързана с инфузията, към това лекарство или друго лекарство:

→ **трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра**, преди да Ви бъде приложена следваща инфузия.

Възпаление на белия дроб

При някои хора, на които е прилаган Vlenper, е възникнало тежко и животозастрашаващо възпаление на белите дробове (*пневмонит*).

Възможни симптоми на белодробно възпаление са:

- задух,
- болка в гърдите,
- новопоявила се или влошаваща се кашлица.

Ако имате симптоми на пневмонит, Вашият лекар може да реши да отложи или спре лечението с Vlenper.

→ **Трябва да кажете на Вашия лекар** при поява на белодробни проблеми или свързани с дишането симптоми, които Ви притесняват.

Ако имате или сте имали хепатит В инфекция

Говорете с Вашия лекар, ако е възможно да имате или сте имали хепатит В инфекция. Това лекарство може да причини повторно активиране на инфекцията. Вашият лекар може да Ви проверява за признаци на инфекция преди и по време на лечението.

→ **Трябва да кажете на Вашия лекар**, ако забележите някой от следните признаци или симптоми: влошаваща се умора, пожълтяване на кожата или бялата част на очите и тъмна урина. Ако имате симптоми на хепатит В инфекция, Вашият лекар може да реши да отложи или спре лечението с Vlenper.

Деца и юноши

Това лекарство не е предназначено за употреба при деца или юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Vlenper

→ **Трябва да кажете на Вашия лекар**, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Бременност

Не е известно дали Vlenper може да засегне неродено бебе. Употреба на това лекарство по време на бременност не се препоръчва.

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност:

→ **Трябва да кажете на Вашия лекар**, преди да Ви бъде приложено това лекарство.

Ако сте жена, която би могла да забременее:

- Вашият лекар ще поиска да си направите тест за бременност преди започване на лечение с Vlenper.
- Трябва да прилагате ефективни мерки за предотвратяване на забременяване (*контрацепция*) по време на лечението и в продължение на 4 месеца след последната доза Vlenper.

Ако сте мъж, който би могъл да стане баща:

- Трябва да прилагате ефективни мерки за предотвратяване на забременяване (*контрацепция*) по време на лечението и в продължение на 6 месеца след последната доза Vlenper.

Кърмене

Не е известно дали Vlenгер преминава в кърмата. Трябва да не кърмите по време на лечението и в продължение на 3 месеца след последната доза от това лекарство.

Говорете с Вашия лекар, ако кърмите или възнамерявате да кърмите.

Фертилитет

Както за жените, така и за мъжете, на които предстои лечение с това лекарство и имат желание да имат деца, се препоръчва консултация по отношение на фертилитета.

Шофиране и работа с машини

Vlenгер може да причини проблеми със зрението, които може да засегнат способността Ви за шофиране или работа с машини.

→ **Не шофирайте и не работете с машини**, освен ако сте сигурни, че зрението Ви не е засегнато. Говорете с Вашия лекар, ако не сте сигурни.

Vlenгер съдържа полисорбат и натрий

Това лекарство съдържа 0,28 mg полисорбат 80 (E433) във всеки флакон от 70 mg или 0,4 mg полисорбат 80 (E433) във всеки флакон от 100 mg, което е еквивалентно на 0,2 mg/ml във всеки флакон. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага Vlenгер

Вашият лекар ще прецени каква е правилната доза Vlenгер. Дозата се изчислява въз основа на телесното Ви тегло.

Vlenгер се прилага заедно с други лекарства за лечение на множествен миелом.

- Когато се прилага с бортезомиб и дексаметазон, препоръчителната начална доза Vlenгер е 2,5 mg на килограм от телесното Ви тегло, веднъж на всеки 3 седмици.
- Когато се прилага с помалидомид и дексаметазон препоръчителната начална доза Vlenгер е 2,5 mg на килограм от телесното Ви тегло за първата доза, а по-нататък 1,9 mg на килограм от телесното Ви тегло, веднъж на всеки 4 седмици.

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви прилага това лекарство чрез вливане (*инфузия*) във вена с продължителност 30 минути.

Вашият лекар ще уточни с Вас необходимия брой приложения. Лечението ще продължи до влошаване на заболяването Ви или до поява на неприемливи нежелани реакции. Вашият лекар ще обсъди с Вас продължителността на лечението Ви.

Преди инфузията трябва да си поставите смазващи и овлажняващи капки за очи (*изкуствени сълзи без консервант*). Трябва да продължите да използвате капките за очи поне 4 пъти на ден, докато сте на лечение с Vlenгер.

→ **Прочетете информацията** под заглавие „Проблеми с очите“ в точка 2 на тази листовка.

Ако Ви е приложена по-голяма от необходимата доза **Vlenrep**

Това лекарство ще Ви бъде прилагано от Вашия лекар или медицинска сестра. Ако Ви бъде приложена прекалено голяма доза (предозиране), което е малко вероятно, Вашият лекар ще Ви наблюдава за нежелани реакции.

Ако сте пропуснали доза **Vlenrep**

Много е важно да спазвате всички назначени часове за посещения, за да е сигурно, че лечението ще има ефект. Ако сте пропуснали посещение, запишете си нов час възможно най-скоро.

→ Свържете се с Вашия лекар или болницата възможно най-скоро, за да Ви насрочат нов час.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Някои нежелани реакции може да са сериозни. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако се появят следните сериозни нежелани реакции:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- COVID-19. Симптомите може да включват:
 - повишена температура
 - втрисане
 - кашлица
 - възпалено гърло
 - хрема или запушен нос
 - загуба на усещането за вкус или мирис.
- инфекция на белия дроб (*пневмония*). Симптомите може да включват:
 - задух
 - болка в гърдите
 - новопоявила се или влошаваща се кашлица.
- необичайна поява на синини и кървене поради нисък брой тромбоцити – вид кръвни клетки, които помагат за съсирването на кръвта (*тромбоцитопения*)
 - **Прочетете информацията** под заглавие „Необичайна поява на синини и кървене“ в точка 2 на тази листовка.
- нисък брой бели кръвни клетки (*неутропения*), който може да повиши риска от инфекции. Симптомите може да включват:
 - повишена температура
 - втрисане
 - умора.
- треска (*пирексия*). Симптомите може да включват:
 - втрисане
 - зачервяване.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- белодробна инфекция, свързана с COVID-19 (*пневмония*). Симптомите може да включват:
 - задух или затруднено дишане
 - кашлица
 - болка в гърдите
 - повишена температура
 - прекомерна умора
 - обърканост.
- реакции, свързани с инфузията
При прилагане на инфузия някои хора може да имат подобни на алергични реакции. Те обикновено се появяват до няколко минути или няколко часа, но може да настъпят и до 24 часа след прилагане на инфузията. Симптомите може да включват:
 - зачервяване
 - втрисане
 - повишена температура
 - затруднено дишане
 - учестено сърцебиене
 - спад на кръвното налягане.

→ **Незабавно потърсете медицинска помощ**, ако мислите, че имате такава реакция.

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- нарушение на кръвоносните съдове в черния дроб (*порто-синусоидална съдова болест*). То може да доведе до:
 - отклонения от нормата в резултатите от изследвания на чернодробни показатели в кръвта и дългосрочни проблеми, като например повишено налягане в кръвоносните съдове в корема (*портална хипертония*)
 - разширяване на кръвоносните съдове (*варици*) на хранопровода (*езофагус*)
 - или натрупване на течност в корема (*асцит*), което може да причини болка в корема, наддаване на тегло или подуване на корема.

Други нежелани реакции

Следните нежелани реакции са съобщавани, когато Vlenгер е прилаган с бортезомиб и дексаметазон и когато Vlenгер е прилаган с помалидомид и дексаметазон. Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинската сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- проблеми с очите, включващи:
 - замъглено зрение
 - промени на повърхността на окото
 - сухи очи
 - повишена чувствителност към светлина (*фотофобия*)
 - усещане, че има нещо в окото Ви (усещане за чуждо тяло в окото)
 - дразнене на очите
 - болка в окото
 - намалено зрение
 - помътняване на лещата (перде на окото, *катаракта*).

→ **Прочетете информацията** под заглавие „Проблеми с очите“ в точка 2 на тази листовка.

- простуда или симптоми, подобни на тези при простуда, като кашлица, хрема или възпалено гърло (*инфекция на горните дихателни пътища*)
- нисък брой на червените кръвни клетки, пренасящи кислород в кръвта (*анемия*), който причинява слабост и умора
- нисък брой на бели кръвни клетки в кръвта, които помагат за справяне с инфекциите (*лимфопения*)
- трудности със заспиването и поддържането на съня, и непълноценен сън (*безсъние*)
- увреждане на нерви (*невропатии*)
- кашлица
- диария
- гадене
- запек
- отклонения от нормата в резултатите от изследвания на кръвта, показващи проблеми с черния дроб (*аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза и гама-глутамилтрансфераза*)
- ставна болка
- болка в гърба
- умора.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- други проблеми с очите, включващи:
 - повишено образуване на сълзи (*лакримация*)
 - двойно виждане (*диплопия*)
 - сърбеж в очите
 - дискомфорт в окото
 - ранички по очите, които може да са придружени от инфекция (*язва на роговицата*)
 - проблеми със зрението.
- инфекция на пикочните пътища (*инфекция на уринарния тракт*)
- възпаление на въздухоносните пътища в белите дробове (*бронхит*)
- нисък брой на бели кръвни клетки, които помагат за справяне с инфекциите (*левкопения*)
- нисък брой на бели кръвни клетки с повишена температура (*фебрилна неутропения*)
- ниско съдържание в кръвта на антитела (имуноглобулини), които помагат за справяне с инфекциите (*хипогамаглобулинемия*)
- понижен апетит
- задух (*диспнея*)
- повръщане
- обрив
- отклонения в нивата на креатинфосфокиназа в кръвта
- пяна или мехурчета в урината, което е признак за високо съдържание на протеин в урината (*албуминурия*)
- слабост (*астения*).

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- възобновяване на хепатит В инфекция, ако сте имали хепатит В в миналото
- ➔ **Прочетете информацията** под заглавие „Ако имате или сте имали хепатит В инфекция“ в точка 2 на тази листовка.

- задух, болки в гърдите и кашлица поради възпаление на белия дроб (*пневмонит*)
→ Прочетете информацията под заглавие „Възпаление на белия дроб“ в точка 2 на тази листовка.

Други съобщавани нежелани реакции (честотата не е известна):

- отслабена чувствителност (*хипестезия*) на роговицата (прозрачният слой в предната част на окото, който покрива зеницата и ириса).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Vlenгер

Отговорни за съхранението на това лекарство и правилното унищожаване на останал неизползван продукт са Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Следващата информация е предназначена за медицински специалисти.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“ или „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

След разтваряне приготвеният разтвор може да се съхранява до 4 часа при стайна температура (20 °C – 25 °C) или да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C) до 4 часа. Да не се замразява.

Разреденият разтвор преди приложение може да се съхранява до 24 часа в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява. Ако е съхраняван в хладилник, преди прилагане разреденият разтвор трябва да се остави да достигне стайна температура. Разреденият инфузионен разтвор може да стои на стайна температура (20 °C – 25 °C) максимум 6 часа.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Вашият медицински специалист ще изхвърли лекарствата, които вече не се използват. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vlenгер

Активното вещество е белантамаб мафодотин. Един флакон с прах съдържа или 70 mg, или 100 mg белантамаб мафодотин. След реконституиране (разтваряне) разтворът съдържа 50 mg/ml белантамаб мафодотин.

Другите съставки са натриев цитрат дихидрат, лимонена киселина монохидрат (E330), трехалоза дихидрат, динатриев едетат и полисорбат 80 (E433) (вж. в точка 2 „Vlenгер съдържа полисорбат и натрий“).

Как изглежда Blenrep и какво съдържа опаковката

Blenrep 70 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат) и Blenrep 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат) представляват бял до жълт прах в стъклен флакон с гумена запушалка и пластмасово отчупващо се капаче. Всяка картонена кутия съдържа един флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за работа, реконституиране (разтваряне) и прилагане стъпка по стъпка

Търговското име и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват в досието на пациента.

Необходимо е особено внимание по време на работа и приготвяне на Blenrep. Спазвайте процедурите за правилна работа със и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти.

Приготвяне на инфузионен разтвор

Vlenrep е цитотоксичен противораков лекарствен продукт. Трябва да се спазват съответни процедури за правилна работа. Трябва да се прилага асептична техника за реконституиране (разтваряне) и разреждане на разтвора за прилагане.

Изчислете дозата (mg), необходимия общ обем (ml) разтвор и брой флакони на базата на действителното телесно тегло на пациента (kg).

Реконституиране (разтваряне)

1. Извадете флакона/флаконите Vlenrep от хладилника и ги оставете приблизително за 10 минути да достигнат стайна температура.
2. Реконституирайте всеки флакон от **70 mg с 1,4 ml** стерилна вода за инжекции, за да се получи концентрация 50 mg/ml. Леко въртете флакона, за да улесните разтварянето, без да го обръщате. Не разклащайте.
Реконституирайте всеки флакон от **100 mg с 2 ml** стерилна вода за инжекции, за да се получи концентрация 50 mg/ml. Леко въртете флакона, за да улесните разтварянето, без да го обръщате. Не разклащайте.
3. Прегледайте визуално реконституирания разтвор за видими частици и промяна в цвета. Реконституираният разтвор трябва да е бистра до опалесцентна, безцветна до жълта или кафява течност. Изхвърлете реконституирания разтвор, ако се виждат чужди частици, които не са прозрачни до бели белтъчни частици.

Указания за разреждане за интравенозно приложение

1. Изтеглете от всеки флакон необходимия обем за изчислената доза.
2. В инфузионния сак, съдържащ 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, добавете необходимото количество Vlenrep. Смесете разредения разтвор чрез внимателно обръщане. Крайната концентрация на разредения разтвор трябва да е от 0,2 mg/ml до 2 mg/ml. Не разклащайте.
3. Изхвърлете неизползвания реконституиран разтвор Vlenrep, останал във флакона.

Ако разреденият разтвор не се използва веднага, той може да се съхранява в хладилник (2° C – 8 °C) не повече от 24 часа преди прилагането. Ако е съхраняван в хладилник, оставете разредения разтвор да достигне стайна температура преди прилагането. Разреденият разтвор може да стои на стайна температура (20 °C – 25 °C) максимум 6 часа (включващи и времето на прилагане на инфузията).

Указания за прилагане

1. Прилагайте разредения разтвор само като интравенозна инфузия в продължение на приблизително 30 минути, като използвате инфузионна система от поливинилхлорид или полиолефин. В случай че времето на прилагане бъде удължено над 30 минути, не надвишавайте допустимия 6-часов период на употреба, включващ приготвянето и прилагането на цялата доза.
2. Не е необходимо филтриране на разредения разтвор. Ако все пак разреденият разтвор се филтрира, се препоръчва филтър на основата на полиетерсулфон (PES) с размер на порите 0,2 µm или 0,22 µm.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.