

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Blenrep 70 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Blenrep 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Belantamab mafodotin je konjugát protilátky a léku (ADC), který obsahuje belantamab, afukosylovanou humanizovanou monoklonální IgG1κ protilátku specifickou pro antigen zrání B-lymfocytů (BCMA), produkovanou za použití technologie rekombinantní DNA v savčí buněčné linii (ovariální buňky křečika čínského), která je konjugována s maleimidokaproylmonomethyl auristatinem F (mcMMAF).

Blenrep 70 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 70 mg belantamabu mafodotinu.

Po rekonstituci pomocí 1,4 ml vody pro injekci je v každém ml roztoku obsaženo 50 mg belantamabu mafodotinu.

Pomocná látka se známým účinkem

Každá injekční lahvička roztoku po rekonstituci obsahuje 0,28 mg polysorbátu 80 na 1,4 ml využitelného roztoku.

Blenrep 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 100 mg belantamabu mafodotinu.

Po rekonstituci pomocí 2 ml vody pro injekci je v každém ml roztoku obsaženo 50 mg belantamabu mafodotinu.

Pomocná látka se známým účinkem

Každá injekční lahvička roztoku po rekonstituci obsahuje 0,4 mg polysorbátu 80 na 2 ml využitelného roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Lyofilizovaný bílý až žlutý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Blenrep je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem:

- v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem u pacientů, kteří byli již dříve léčeni alespoň jedním typem léčby; a
- v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem u pacientů, kteří byli již dříve léčeni alespoň jedním typem léčby obsahujícím lenalidomid.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Blenrep musí být zahájena a vedena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou mnohočetného myelomu.

Doporučená podpůrná péče

Pacienti musí před podáním každé z prvních čtyř dávek léčby přípravku Blenrep, a pokud je to klinicky indikováno, tak i následně, podstoupit oční vyšetření (včetně vyšetření zrakové ostroty a vyšetření šterbinovou lampou) u očního lékaře (viz bod 4.4).

Dávkování

Podávání přípravku Blenrep má pokračovat podle doporučeného rozvrhu až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Přípravek Blenrep se podává v kombinaci s další léčbou (viz tabulka 1). Pro informace k dalším léčivým přípravkům podávaným společně s přípravkem Blenrep viz bod 5.1 a příslušný aktuální Souhrn údajů o přípravku.

Tabulka 1: Doporučená počáteční dávka přípravku Blenrep v kombinaci s další léčbou

Kombinovaný režim	Rozvrh pro doporučenou počáteční dávku
S bortezomibem a dexamethasonem (BVd) ^a (délka cyklu = 3 týdny)	2,5 mg/kg jednou za 3 týdny
S pomalidomidem a dexamethasonem (BPd) (délka cyklu = 4 týdny)	1. cyklus: jednorázové podání 2,5 mg/kg Od 2. cyklu: 1,9 mg/kg jednou za 4 týdny

^a Bortezomib a dexamethason se podávají v prvních osmi cyklech.

V případě, že dojde k vynechání plánované dávky z jiných důvodů, než jsou nežádoucí účinky, doporučuje se pokračovat v podávání přípravku Blenrep se začátkem dalšího plánovaného cyklu léčby.

V případě, že dojde k vynechání plánované dávky z důvodu nežádoucích účinků, doporučuje se obnovit podávání přípravku Blenrep se začátkem dalšího plánovaného cyklu léčby po odeznění nežádoucích účinků (viz tabulka 3).

Úprava dávkování

Úprava dávkování bude nutná téměř u všech pacientů, aby se zvládla bezpečnost a snášenlivost. Snížené dávky přípravku Blenrep jsou uvedeny v tabulce 2. Doporučené úpravy dávkování v případě výskytu nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 2: Rozvrh snížených dávek přípravku Blenrep

	Kombinace s bortezomibem a dexamethasonem	Kombinace s pomalidomidem a dexamethasonem
Rozvrh pro doporučenou počáteční dávku	2,5 mg/kg každé 3 týdny	2,5 mg/kg jednou v 1. cyklu a následně od 2. cyklu 1,9 mg/kg každé 4 týdny
Snížená dávka 1	1,9 mg/kg každé 3 týdny	1,9 mg/kg každých 8 týdnů
Snížená dávka 2	NA ^a	1,4 mg/kg každých 8 týdnů

NA = neuplatňuje se.

^a Druhé snížení dávky se neprovádí.

Nežádoucí účinky postihující oči

Příhody postihující oči byly klasifikovány na základě nálezů zjištěných vyšetřením rohovky a stanovením nejlépe korigované zrakové ostroty (BCVA). Ošetřující lékař musí před stanovením dávky přípravku Blenrep zkontrolovat výsledky očního vyšetření pacienta.

Nálezy zjištěné při vyšetření rohovky mohou, ale nutně nemusí, být provázeny změnami BCVA. Závažnost nežádoucích účinků na oči je dána stavem nejvíce postiženého oka, protože obě oči nemusejí být postiženy stejnou měrou. Je důležité, aby lékař při úvahách o odložení či snížení dávky zvážil nejen nálezy zjištěné při vyšetření rohovky, ale také změny zrakové ostroty a další pacientem hlášené příznaky.

Dávku sníženou z důvodu nežádoucích účinků postihujících oči opětovně nezvyšujte. Případné opětovné zvýšení dávky původně snížené z jiných důvodů než nežádoucích účinků postihujících oči musí vycházet z klinického posouzení.

Tabulka 3: Doporučené úpravy dávkování při výskytu nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek	Závažnost^a	Doporučené úpravy dávkování
Nežádoucí účinky postihující oči ^b (viz bod 4.4)	Mírná (stupeň 1) <i>Nález(y) při vyšetření rohovky</i> Mírná povrchová bodová keratopatie se zhoršením oproti výchozímu stavu, s příznaky nebo bez nich. <i>Změna BCVA</i> Pokles z výchozího stavu o 1 řádek hodnocení zrakové ostroty dle Snellena.	Léčba má pokračovat při aktuální dávce.

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Doporučené úpravy dávkování
	Střední (stupeň 2) <i>Nález(y) při vyšetření rohovky</i> Středně těžká povrchová bodová keratopatie, nepravidelná depozita podobná mikrocystám, periferní subepiteliální zákal nebo nová periferní stromální opacita. <i>Změna BCVA</i> Pokles z výchozího stavu o 2 řádky (a Snellenovo skóre není horší než 20/200) nebo Těžká (stupeň 3) <i>Nález(y) při vyšetření rohovky</i> Těžká povrchová bodová keratopatie, rozptýlená depozita podobná mikrocystám postihující centrální rohovku, centrální subepiteliální zákal nebo nová centrální stromální opacita. <i>Změna BCVA</i> Pokles z výchozího stavu o 3 řádky (a Snellenovo skóre není horší než 20/200)	Přerušete léčbu až do zlepšení výsledků jak vyšetření rohovky, tak i BCVA na mírnou závažnost nebo lepší. Léčbu obnovte se sníženou dávkou 1 dle tabulky 2. Je-li před stanovením dávky pro 2. cyklus BPd zjištěna toxicita, snižte dávku přípravku Blenrep ve 2. cyklu a všech následujících cyklech na dávku 1,9 mg/kg každé 4 týdny.
	Epiteliální defekt rohovky jako např. vředy rohovky nebo změna BCVA horší než 20/200 (stupeň 4) <i>Nález(y) při vyšetření rohovky</i> Epiteliální defekt rohovky jako např. vředy rohovky.^b <i>Změna BCVA</i>	Přerušete léčbu až do zlepšení výsledků jak vyšetření rohovky, tak i BCVA na mírnou závažnost nebo lepší. Léčbu případně obnovte se sníženou dávkou 1 u BVd a sníženou dávkou 2 u BPd dle tabulky 2. V případě zhoršení příznaků, kdy pacient nereaguje na odpovídající léčbu, zvažte trvalé ukončení léčby.

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Doporučené úpravy dávkování
	Pokles na Snellenovo skóre horší než 20/200.	
Trombocytopenie ^c (viz bod 4.4)	Stupeň 3	Bez krvácení: - Pacientům s dávkou 2,5 mg/kg snižte dávku přípravku Blenrep na 1,9 mg/kg. U BVd lze případně zvážit obnovení původního dávkování po ústupu trombocytopenie na stupeň 2 nebo lepší. - U pacientů s dávkou 1,9 mg/kg nebo nižší pokračujte se stejnou dávkou. S krvácením: - Přerušete léčbu přípravkem Blenrep, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň 2 nebo lepší. Pacientům s předchozí dávkou 2,5 mg/kg znovu nasadte přípravek Blenrep v dávce 1,9 mg/kg. Pacientům s předchozí dávkou 1,9 mg/kg nebo nižší znovu nasadte stejnou dávku. Zvažte další podpůrnou léčbu (např. transfuzi) dle klinické indikace a místní praxe.
	Stupeň 4	Podávání přípravku přerušete. Zvažte obnovení léčby po zlepšení na stupeň 3 nebo lepší, avšak pouze pokud v době obnovení léčby nedochází k aktivnímu krvácení. Pacientům s předchozí dávkou 2,5 mg/kg znovu nasadte přípravek Blenrep v dávce 1,9 mg/kg. Pacientům s předchozí dávkou 1,9 mg/kg nebo nižší znovu nasadte stejnou dávku.
Reakce související s infuzí (viz bod 4.4)	Stupeň 2	Infuzi přerušete a poskytněte podpůrnou léčbu. Jakmile se příznaky zlepší na stupeň 1 nebo lepší, pokračujte v infuzi rychlostí nejméně o 50 % nižší a případně zvažte premedikaci.
	Stupeň 3	Infuzi přerušete a poskytněte podpůrnou léčbu. Jakmile se stav zlepší, pokračujte v infuzi s nižší rychlostí. Pro další infuzi zvažte premedikaci.
	Stupeň 4	Trvale ukončete podávání přípravku Blenrep. V případě anafylaktické nebo život ohrožující reakce infuzi trvale ukončete a přistupte k vhodné urgentní zdravotní péči.
Pneumonitida (viz bod 4.8)	Stupeň ≥ 3	Trvale ukončete podávání přípravku Blenrep.
Další nežádoucí účinky (viz bod 4.8)	Stupeň 3	Přerušete léčbu přípravkem Blenrep, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň 1 nebo lepší. Pacientům s předchozí dávkou 2,5 mg/kg znovu nasadte přípravek Blenrep v dávce 1,9 mg/kg. Pacientům s předchozí dávkou 1,9 mg/kg nebo nižší znovu nasadte stejnou dávku.

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Doporučené úpravy dávkování
	Stupeň 4	Zvažte trvalé ukončení podávání přípravku Blenrep. V případě pokračování léčby přerušte podávání přípravku Blenrep, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň 1 nebo lepší. Pacientům s předchozí dávkou 2,5 mg/kg znovu nasad'te přípravek Blenrep v dávce 1,9 mg/kg. Pacientům s předchozí dávkou 1,9 mg/kg nebo nižší znovu nasad'te stejnou dávku.

BCVA = nejlépe korigovaná zraková ostrost; BPd = Blenrep s pomalidomidem a dexamethasonem; BVd = Blenrep s bortezomibem a dexamethasonem.

- ^a Nežádoucí účinky nepostihující oči byly klasifikovány podle Obecných terminologických kritérií definujících nežádoucí příhody (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) Národního onkologického institutu (National Cancer Institute, NCI).
- ^b Postižení rohovky může vést ke vzniku vředů rohovky. Tyto případy je třeba neprodleně ošetřit dle klinického doporučení očního specialisty. Vřed rohovky je epiteliální defekt nad stromální infiltrací.
- ^c Pokud je trombocytopenie považována za související s onemocněním, není doprovázena krvácením a obnoví se transfuzí na trombocyty $>25 \times 10^9/l$, může být zváženo pokračování v léčbě současnou dávkou.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších (viz bod 5.2) není doporučena žádná úprava dávkování (viz body 4.8 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou (eGFR [odhadovaná glomerulární filtrace] 60–89 ml/min), středně těžkou (eGFR 30–59 ml/min), či těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min bez nutnosti dialýzy), ani s onemocněním ledvin v terminálním stádiu (eGFR < 15 ml/min s nutností dialýzy) není doporučena žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (celkový bilirubin vyšší než horní hranice normálních hodnot [ULN] až $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ a jakákoli hladina aspartátaminotransferázy [AST], nebo celkový bilirubin $\leq \text{ULN}$ při AST $> \text{ULN}$) není doporučena žádná úprava dávkování. Nejsou k dispozici dostatečné údaje týkající se pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ až $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ a jakákoli hladina AST) nebo u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 3,0 \times \text{ULN}$ a jakákoli hladina AST), na jejichž základě by bylo možno stanovit doporučené dávkování; přípravek Blenrep má být u těchto pacientů podáván pouze v případě, že potenciální přínosy převažují nad možnými riziky (viz bod 5.2).

Tělesná hmotnost

Přípravek Blenrep se dává podle aktuální výchozí tělesné hmotnosti a byl zkoumán u pacientů s tělesnou hmotností 37 až 170 kg (viz bod 5.2). V případě změny tělesné hmotnosti $> 10 \%$ v průběhu léčby přepočítejte dávku podle aktuální tělesné hmotnosti v okamžiku podávání dávky.

Pediatrická populace

Použití přípravku Blenrep k léčbě relabujícího a refrakterního mnohočetného myelomu u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek Blenrep je určen pouze k intravenózní infuzi a podává se intravenózní infuzní pumpou za použití infuzního setu vyrobeného z polyvinylchloridu nebo polyolefinu po dobu přibližně 30 minut. V případě reakce související s infuzí (IRR) lze dobu podávání prodloužit nad 30 minut, avšak celková doba použití včetně přípravy a podání dávky nesmí překročit přípustných 6 hodin.

Přípravek Blenrep se nesmí podávat prostřednictvím intravenózní tlakové („push“) injekce ani bolusové dávky.

Přípravek Blenrep je třeba před podáním naředit.

Filtrace naředěného roztoku není nutná. Pokud je však zředěný roztok filtrován, doporučuje se filtr na bázi polyethersulfonu (PES) o velikosti 0,2 µm nebo 0,22 µm.

Návod k naředění, opatření před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním a pro likvidaci injekčních lahviček jsou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Nežádoucí účinky postihující oči

Při používání přípravku Blenrep byly hlášeny nežádoucí účinky postihující oči (např. rozmazané vidění, syndrom suchého oka, podráždění očí nebo světloplachost). Nejčastěji hlášené nálezy zjištěné při vyšetření rohovky zahrnují povrchovou bodovou keratopatii, změny epitelu podobné mikrocystám a zákal, se změnami zrakové ostrosti a dalšími příznaky i bez nich. Klinicky relevantní změny zrakové ostrosti mohou být spojeny s dočasnými obtížemi při řízení nebo obsluhování strojů (viz bod 4.7 a 4.8). Pacienty je třeba poučit, aby se v případě vizuálních příznaků dočasně vyhýbali činnostem, jako je řízení motorových vozidel nebo obsluha strojů (viz bod 4.7) a aby neprodleně hlásili jakékoli změny zraku. Doporučuje se pravidelné oftalmologické monitorování.

Lékař má vyzvat pacienta, aby lékaře informoval o veškerých příznacích postihujících oči. Před podáním každé z prvních čtyř dávek přípravku Blenrep a poté dle klinické indikace i v průběhu léčby je třeba provést oční vyšetření včetně vyšetření zrakové ostrosti a vyšetření šterbinovou lampou.

Pacienty je třeba poučit, aby si během léčby nejméně čtyřikrát denně aplikovali umělé slzy bez konzervačních látek. Pacienti se musí do konce léčby vyhýbat používání kontaktních čoček. Pod dohledem oftalmologa lze používat bandážní kontaktní čočky.

U pacientů s nálezem z vyšetření rohovky (keratopatie, jako např. povrchová bodová keratopatie nebo depozita podobná mikrocystám) se změnou zrakové ostrosti nebo bez ní může být na základě závažnosti nálezů vyžadována úprava dávky (odložení, popř. snížení) nebo přerušování léčby (viz tabulka 3).

Byly hlášeny případy výskytu změn v subbazálním nervovém plexu rohovky (např. fragmentace nervových vláken a ztráta nervových vláken) vedoucí k hypestézii rohovky, a také případy vředů na rohovce (ulcerózní a infekční keratitida) (viz bod 4.8). Tyto případy je třeba neprodleně ošetřit dle

klinického doporučení očního lékaře. Léčba přípravkem Blenrep musí být až do zhojení vředu na rohovce přerušena (viz tabulka 3).

Trombocytopenie

Při užívání přípravku Blenrep byly hlášeny trombocytopenické příhody (trombocytopenie a pokles počtu trombocytů). Trombocytopenie může vést k závažným krvácivým příhodám, včetně gastrointestinálního a intrakraniálního krvácení (viz bod 4.8).

Během léčby se má často monitorovat kompletní krevní obraz včetně diferenciálu a počtu trombocytů. Pacienti s trombocytopenií stupně 3 nebo 4, nebo pacienti kteří jsou současně léčeni antikoagulancii, vyžadují častější sledování a mají být léčeni s odložením nebo snížením dávky (viz tabulka 3). Podpurná léčba (např. transfuze trombocytů) má být prováděna podle standardní lékařské praxe.

Reakce související s infuzí

Při podání přípravku Blenrep byly hlášeny reakce související s infuzí (IRR). Většina IRR byla stupně 1 až 2 a vymizely ve stejný den (viz bod 4.8). Pokud se při infuzi vyskytne reakce stupně 2 nebo vyššího, snižte v závislosti na závažnosti příznaků rychlost infuze nebo infuzi pozastavte. Zahajte vhodnou léčbu a pokud je stav pacienta stabilizovaný, začněte podávat infuzi pomalejší rychlostí. Pokud se vyskytne IRR stupně 2 nebo vyššího, u následných infuzí zvažte podání premedikace (viz tabulka 3).

Pneumonitida

Při užívání přípravku Blenrep byly zaznamenány případy pneumonitidy včetně fatálních. U pacientů s novými či zhoršujícími se neobjasněnými plicními příznaky (např. kašel, dušnost) se musí provést vyhodnocení pro vyloučení případné pneumonitidy. V případě podezření na pneumonitidu stupně 3 a vyššího nebo jejího potvrzení se doporučuje přerušit podávání přípravku Blenrep a zahájit vhodnou léčbu.

Reaktivace viru hepatitidy B

U pacientů léčených přípravky, jež cílí na B-lymfocyty, k nimž patří přípravek Blenrep, může dojít k reaktivaci viru hepatitidy B (HBV), která může v některých případech vést ke vzplanutí hepatitidy, jaternímu selhání a úmrtí. U pacientů s doloženou pozitivní sérologií HBV se musí sledovat klinické a laboratorní známky reaktivace HBV dle klinických doporučení. U pacientů, u nichž dojde v průběhu léčby přípravkem Blenrep k reaktivaci HBV, je třeba léčbu přípravkem Blenrep přerušit a zahájit příslušnou léčbu dle klinických doporučení.

Pomocné látky se známým účinkem

Polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje polysorbát 80 (E 433), který může způsobovat alergické reakce. Jedna 70mg injekční lahvička obsahuje 0,28 mg polysorbátu 80 (E 433) v 1,4 ml odebraného rekonstituovaného roztoku a jedna 100mg injekční lahvička obsahuje 0,4 mg polysorbátu 80 (E 433) ve 2 ml odebraného rekonstituovaného roztoku.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Na základě dostupných *in vitro* a klinických údajů existuje nízké riziko farmakokinetických nebo farmakodynamických lékových interakcí belantamabu mafodotinu. Klinická farmakokinetická hodnocení belantamabu mafodotinu v kombinaci

s bortezomibem, lenalidomidem, pomalidomidem a/nebo dexamethasonem neukázala žádnou klinicky významnou lékovou interakci mezi belantamabem mafodotinem a těmito léčivými přípravky s malou molekulou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v reprodukčním věku / antikoncepce u žen a mužů

Ženy

U žen v reprodukčním věku se před zahájením léčby přípravkem Blenrep musí vyloučit možné těhotenství. Ženy v reprodukčním věku musí během léčby přípravkem Blenrep a další alespoň čtyři měsíce po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Muži

Muži s partnerkami v reprodukčním věku musí během léčby přípravkem Blenrep a dalších alespoň šest měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání belantamabu mafodotinu těhotným ženám. Na základě mechanismu účinku cytotoxické složky monometyl auristatinu F (MMAF) může belantamab mafodotin při podání těhotné ženě způsobit embryofetální poškození (viz bod 5.3). Je známo, že lidské imunoglobuliny (IgG) procházejí placentou, a vzhledem k tomu, že belantamab mafodotin je IgG, existuje proto možnost jeho přenosu z matky na vyvíjející se plod.

Přípravek Blenrep má být v těhotenství užíván pouze tehdy, pokud jeho přínos pro matku převýší možné riziko pro plod. Pokud je třeba léčit těhotnou ženu, musí být jasně poučena o možném riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda je belantamab mafodotin vylučován do lidského mateřského mléka. Imunoglobulin G (IgG) je v mateřském mléce přítomen v malém množství. Vzhledem k tomu, že belantamab mafodotin je humanizovaná monoklonální protilátka IgG, a vzhledem k mechanismu účinku může u kojených novorozenců nebo kojenců léčených matek způsobit závažné nežádoucí účinky.

Přípravek Blenrep se nesmí užívat během období kojení a kojení musí být vyloučeno po dobu alespoň 3 měsíců po poslední dávce přípravku Blenrep.

Fertilita

Na základě nálezů u zvířat a vzhledem k mechanismu účinku může belantamab mafodotin narušit fertilitu žen a mužů v reprodukčním věku (viz bod 5.3).

Lékař má tudíž ženy a muže v reprodukčním věku, kteří chtějí mít v budoucnu děti a mají se léčit přípravkem Blenrep, poučit o možnostech zachování fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Blenrep má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pacienty je třeba poučit, aby po dobu léčby přípravkem Blenrep dbali při řízení nebo obsluze strojů zvýšené opatrnosti, neboť přípravek může mít vliv na jejich zrak, a dopadem na zrakovou ostrost a v důsledku jiných nežádoucích účinků postihujících oči tak ovlivnit jejich schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz body 4.4 a 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky (jakéhokoli stupně) byly nálezy zjištěné vyšetřením rohovky (včetně keratopatie) (84 %), snížená zraková ostrost (81 %), trombocytopenie (62 %), rozmazané vidění (52 %), syndrom suchého oka (36 %), pocit cizího tělesa v oku (32 %), světloplachost (30 %), podráždění očí (28 %), neutropenie (27 %), anémie (23 %), průjem (23 %), neuropatie (23 %) a bolest oka (21 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (jakéhokoli stupně) byly pneumonie (9 %), pyrexie (4 %), covid-19 (3 %), pneumonie způsobená covidem-19 (3 %) a trombocytopenie (2 %).

Podíl jedinců s přerušenu léčbou z důvodu nežádoucích účinků byl 24 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby, byly příhody postihující oči (7 %).

Četnost snížení dávky z důvodu nežádoucích účinků byla 63 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly ke snížení dávky, byly příhody postihující oči (39 %), trombocytopenie (12 %), snížený počet trombocytů (6 %), nespavost (5 %), periferní senzomotorická neuropatie (5 %), periferní neuropatie (5 %), neutropenie (4 %), únava (3 %) a snížený počet neutrofilů (2 %).

Četnost zpoždění dávky podávání přípravku z důvodu nežádoucích účinků byla 83 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly ke zpoždění dávky podávání přípravku, byly příhody postihující oči (67 %), trombocytopenie (16 %), covid-19 (11 %), snížený počet trombocytů (8 %), neutropenie (8 %), infekce horních cest dýchacích (7 %), pneumonie (7 %), průjem (4 %), pyrexie (4 %), snížený počet neutrofilů (4 %), periferní senzomotorická neuropatie (4 %), bronchitida (3 %), pneumonie způsobená covidem-19 (3 %), katarakta (3 %), periferní neuropatie (3 %) a zvýšená hladina alaninaminotransferázy (3 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Četnost nežádoucích účinků je založena na četnosti nežádoucích účinků ze všech příčin u pacientů s mnohočetným myelomem vystavených belantamabu mafodotinu, u kterých je po důkladném zhodnocení příčinná souvislost mezi léčivým přípravkem a nežádoucím účinkem přinejmenším rozumně pravděpodobná.

Bezpečnost belantamabu mafodotinu byla hodnocena u více než 7 500 pacientů s mnohočetným myelomem, včetně 516 pacientů, kteří dostávali belantamab mafodotin v tripletových kombinacích jako součást studií DREAMM-6 (otevřená studie eskalace dávky fáze 1/2), DREAMM-7 a DREAMM-8, 312 pacientů, kteří dostávali belantamab mafodotin v monoterapii ve studiích DREAMM-2 a DREAMM-3, včetně pacientů z postmarketingového sledování.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 4 podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu.

V každé skupině rozdělené dle četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány takto:

Velmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Méně časté: $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$

Vzácné: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$

Velmi vzácné: $< 1/10\,000$

Není známo: četnost nelze z dostupných údajů odhadnout

Tabulka 4: Nežádoucí účinky u pacientů s mnohočetným myelomem léčených belantamabem mafodotinem v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů (SOC)	Nežádoucí účinek	Četnost výskytu	Incidence (%)	
			Jakýkoli stupeň	Stupeň 3–4
Infekce a infestace	Covid-19	Velmi časté	18	3
	Infekce horních cest dýchacích	Velmi časté	15	< 1
	Pneumonie	Velmi časté	13	7
	Infekce močových cest	Časté	9	2
	Bronchitida	Časté	5	< 1
	Pneumonie způsobená covidem-19	Časté	3	2
	Reaktivace hepatitidy B	Méně časté	< 1	< 1
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie ^a	Velmi časté	62	47
	Neutropenie ^b	Velmi časté	27	22
	Anémie	Velmi časté	23	12
	Lymfopenie ^c	Velmi časté	10	7
	Leukopenie ^d	Časté	9	4
	Febrilní neutropenie	Časté	1	1
Poruchy imunitního systému	Hypogamaglobulinémie	Časté	2	< 1
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Časté	8	< 1
Psychiatrické poruchy	Nespavost	Velmi časté	13	1
Poruchy nervového systému	Neuropatie ^e	Velmi časté	23	2
Poruchy oka	Nálezy zjištěné při vyšetření rohovky (včetně keratopatie) ^{f,g}	Velmi časté	84	62
	Snížená zraková ostrost ^f	Velmi časté	81	50
	Rozmazané vidění	Velmi časté	52	13
	Syndrom suchého oka	Velmi časté	36	5
	Pocit cizího tělesa v oku	Velmi časté	32	2
	Světloplachost	Velmi časté	30	1
	Podráždění očí	Velmi časté	28	3
	Bolest očí	Velmi časté	21	< 1
	Katarakta	Velmi časté	13	4
	Poruchy zraku	Časté	8	5
	Zvýšená lakrimace	Časté	5	< 1
	Diplopie	Časté	3	< 1
	Svědění očí	Časté	2	< 1
	Nepříjemné pocity v oku	Časté	1	< 1
	Vřed rohovky ^h	Časté	1	< 1
	Hypestézie rohovky	Není známo	-	-

Třída orgánových systémů (SOC)	Nežádoucí účinek	Četnost výskytu	Incidence (%)	
			Jakýkoli stupeň	Stupeň 3–4
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Velmi časté	11	< 1
	Dušnost	Časté	9	1
	Pneumonitida	Méně časté	< 1	< 1
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté	23	2
	Nauzea	Velmi časté	17	< 1
	Zácpa	Velmi časté	15	< 1
	Zvracení	Časté	7	< 1
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Velmi časté	15	2
	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	Velmi časté	13	3
	Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy	Velmi časté	11	5
	Porto-sinusová vaskulární porucha ⁱ	Méně časté	< 1	< 1
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Časté	4	< 1
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	Velmi časté	11	< 1
	Bolest zad	Velmi časté	11	1
	Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy	Časté	3	1
Poruchy ledvin a močových cest	Albuminurie ^j	Časté	3	< 1
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Velmi časté	19	3
	Pyrexie	Velmi časté	18	< 1
	Astenie	Časté	6	1
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce související s infuzí ^k	Velmi časté	11	< 1

^a Zahrnuje trombocytopenii a snížený počet trombocytů

^b Zahrnuje neutropenii a snížený počet neutrofilů

^c Zahrnuje lymfopenii a snížený počet lymfocytů

^d Zahrnuje leukopenii a snížený počet bílých krvinek

^e Zahrnuje periferní senzomotorickou neuropatii, periferní neuropatii, neuralgii, polyneuropatii, periferní motorickou neuropatii, ztrátu citlivosti, periferní senzomotorickou neuropatii.

^f Na základě nálezů z očního vyšetření

^g Zahrnuje povrchovou tečkovitou keratopatii, epiteliální změny podobné mikrocystám, tečkovaný vírový barvicí vzor, subepiteliální zákal, defekty epitelu rohovky a stromální zákal se změnami zrakové ostrosti nebo bez nich.

^h Zahrnuje infekční keratitidu a ulcerózní keratitidu

ⁱ Známky nebo příznaky mohou zahrnovat abnormální jaterní testy, portální hypertenzi, varixy a ascites.

^j Zahrnuje albuminurii, přítomnost albuminu v moči, zvýšený poměr albuminu/kreatininu v moči a mikroalbuminurii

^k Zahrnuje nežádoucí účinky vyhodnocené jako související s infuzí. Reakce související s infuzí mohou zahrnovat mimo jiné pyrexii, zimnici, průjem, nauzeu, astenii, hypertenzi, letargii a tachykardii.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky postihující oči

Ze souhrnných souborů údajů ze tří hodnocení belantamabu mafodotinu v kombinaci s další léčbou (n = 516), a to DREAMM-6 (otevřená studie eskalace dávky fáze 1/2), DREAMM-7 a DREAMM-8, byly hlášeny oční příhody a zahrnovaly nálezy z oftalmologických vyšetření a nežádoucí reakce postihující oči. Nejčastějšími příhodami (> 25 %) byly snížená zraková ostrost (90 %), nálezy zjištěné při vyšetření rohovky (89 %), rozmazané vidění (62 %), syndrom suchého oka (44 %), pocit cizího tělesa v oku (40 %), světlolachost (37 %), podráždění očí (35 %) a bolest očí (27 %).

Nálezy zjištěné při vyšetření rohovky (keratopatie, jako povrchová bodová keratopatie nebo depozita podobná mikrocystám) byly na základě očních vyšetření hlášeny ve stupni 1 u 5 % pacientů, stupni 2 u 14 %, stupni 3 u 59 % a stupni 4 u 12 % pacientů. U < 1 % pacientů (n = 5) byly hlášeny případy vředů rohovky (ulcerózní a infekční keratitida). Alespoň jeden nálezy zjištěný při vyšetření rohovky nebo událost související s BCVA (stupeň ≥ 2) hlásilo 86 % pacientů.

Tabulka 5 shrnuje zhoršené vidění u pacientů s normálním výchozím stavem (Snellenovo skóre zrakové ostrosti 20/25 nebo lepší alespoň na jednom oku) a nálezy zjištěné při vyšetření rohovky ze souhrnných údajů z podávání belantamabu mafodotinu v kombinaci s další léčbou.

Tabulka 5: Medián trvání nežádoucích účinků postihujících oči a jejich řešení v rámci klinických studií s belantamabem mafodotinem (DREAMM-6, DREAMM-7, DREAMM-8; n = 516)

	Bilaterální pokles BCVA		Nálezy zjištěné při vyšetření rohovky (události stupně 2+)
	20/50 nebo horší	20/200 nebo horší	
Pacienti s událostí, n (%)	161 (31)	8 (2)	423 (82)
Medián do prvního nástupu (dny)	85	99	43
Zlepšení první události ^a , n (%)	155 (96)	8 (100)	–
Vyřešení první události ^b , n (%)	145 (90) ^c	6 (75) ^c	355 (84) ^d
Medián do vyřešení první události (dny) (rozsah)	57 (8, 908)	86,5 (22, 194)	106 (8, 802)
Přetrvání první události ^b , n (%)	16 (10)	2 (25)	68 (16)
Pokračování léčby a další sledování, n (%)	3 (2)	-	4 (< 1)
Přerušování léčby a další sledování, n (%)	2 (1)	-	8 (2)
Přerušování léčby a ukončení sledování, n (%)	11 (7)	2 (25)	56 (13)

NA = neuplatňuje se.

^a Zlepšení bylo definováno jako úprava skóre zpět nad 20/50 nebo 20/200 či horší alespoň na jednom oku.

^b K datu uzavěrky údajů (DREAMM-6: 28. února 2023; DREAMM-7: 2. října 2023; DREAMM-8: 29. ledna 2024).

^c Vyřešení BCVA bylo definováno jako dosažení skóre 20/25 nebo lepšího alespoň na jednom oku.

^d Vyřešení nálezu zjištěného při vyšetření rohovky bylo definováno jako dosažení stupně 1 nebo lepšího dle očního vyšetření.

Reakce související s infuzí (IRR)

Incidence IRR napříč studiemi DREAMM-6, DREAMM-7 a DREAMM-8 (n = 516) byla 6 %. Téměř všechny IRR byly hlášeny jako stupeň 1 (2 %) a 2 (4 %); < 1 % pacientů prodělalo reakci stupně 3. Jeden pacient kvůli IRR léčbu ukončil. Incidence IRR v průběhu první infuze byla 4 %, v průběhu

druhé infuze < 1 % a v průběhu dalších infuzí 2 %. U 3 % pacientů s událostí byly IRR řešeny snížením dávky, a u 41 % odložením dávky, zatímco u 50 % byla třeba dodatečná premedikace.

Trombocytopenie

Trombocytopenické příhody (trombocytopenie a snížený počet trombocytů) se vyskytly napříč studiemi DREAMM-6, DREAMM-7 a DREAMM-8 (n = 516) u 74 % pacientů. K trombocytopenii stupně 2 došlo u 10 % pacientů, stupně 3 u 26 % a stupně 4 u 33 % pacientů. Ke klinicky významnému krvácení (≥ stupeň 2) došlo u 5 % pacientů, kteří souběžně vykazovali nízký počet trombocytů (stupeň 3 až 4). Události s klinicky významným krvácením zahrnovaly trombocytopenii, snížený počet trombocytů, epistaxi, krvácení z močových cest, hemoroidální krvácení, gastrointestinální krvácení, krvácení z úst, mozkové krvácení a hematurii, přičemž se jednalo o stupeň 2 u < 1 %, stupeň 3 u 2 %, stupeň 4 u 3 % a stupeň 5 u < 1 % pacientů. Medián do nástupu prvního výskytu trombocytopenie byl 8 dní (rozmezí hodnot: 1; 659). Medián trvání prvního výskytu trombocytopenie byl 15 dní (rozmezí hodnot: 1; 361). U 35 % pacientů s událostí byla trombocytopenie řešena snížením dávky a u 44 % odložením dávky; u 2 % bylo třeba léčbu trvale ukončit.

Infekce

Covid-19 byl hlášen napříč studiemi DREAMM-6, DREAMM-7 a DREAMM-8 (n = 516) u 23 % pacientů, přičemž u 4 % byl ve stupni 3 a u < 1 % ve stupni 4. Fatální následky nastaly u < 1 % pacientů, u 16 % vedl k odložení dávky, zatímco u < 1 % si vyžádal trvalé ukončení podávání přípravku.

Pneumonie byla hlášena napříč studiemi DREAMM-6, DREAMM-7 a DREAMM-8 (n = 516) u 18 % pacientů, přičemž u 9 % to bylo ve stupni 3 a u < 1 % ve stupni 4. V rámci vyskytnuvších se případů pneumonie měla 2 % fatální následky, u < 1 % vedla ke snížení dávky, u 11 % vedla k odložení dávky a 2 % si vyžádala trvalé ukončení podávání přípravku.

Pneumonie způsobená covidem-19 byla hlášena napříč studiemi DREAMM-6, DREAMM-7 a DREAMM-8 (n = 516) u 5 % pacientů, přičemž u 3 % to bylo ve stupni 3 a u < 1 % ve stupni 4. Fatální následky nastaly u 1 % pacientů, u 4 % vedla k odložení dávky, zatímco u < 1 % si vyžádala trvalé ukončení podávání přípravku.

Starší pacienti

Ve studiích DREAMM-6, DREAMM-7 a DREAMM-8 (n = 516) bylo 226 pacientů mladších 65 let, 211 pacientů ve věku 65 až méně než 75 let a 79 pacientů bylo ve věku 75 let nebo starších. Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 45 % pacientů mladších 65 let, ve srovnání s 60 % u pacientů ve věku 65 až méně než 75 let a 56 % u pacientů ve věku 75 let nebo starších. Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem byla pneumonie, která byla hlášena u 9 % pacientů ve věku do 65 let, 17 % ve skupině 65 až méně než 75 let a 9 % ve skupině 75 let a starších.

Oční příhody (stupeň 3 nebo 4) se vyskytly u 76 % pacientů mladších 65 let, ve srovnání se 79 % u pacientů ve věku 65 až méně než 75 let a 71 % u pacientů ve věku 75 let nebo starších.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Na předávkování belantamabem mafodotinem není známé žádné specifické antidotum. V případě podezření na předávkování má být pacient monitorován z hlediska možného výskytu jakýchkoli známek nebo příznaků nežádoucích účinků a má být neprodleně nasazena podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, monoklonální protilátky a konjugáty protilátek, ATC kód: L01FX15.

Mechanismus účinku

Belantamab mafodotin je humanizovaná IgG1 κ monoklonální protilátka konjugovaná s cytotoxickou látkou mcMMAF. Belantamab mafodotin se váže na BCMA na povrchu buňky a rychle se internalizuje. Jakmile se dostane dovnitř nádorové buňky, uvolní se cytotoxická látka (cys-mcMMAF), která naruší mikrotubulární síť, což vede k zástavě buněčného cyklu a apoptóze. Protilátka podporuje rekrutaci a aktivaci efektorových imunitních buněk a ničí nádorové buňky pomocí buněčné cytotoxicity a fagocytózy závislých na protilátkách. Apoptóza indukovaná belantamabem mafodotinem je doprovázena markery imunogenní buněčné smrti, které mohou přispět k adaptivní imunitní odpovědi vůči nádorovým buňkám.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyzilogie srdce

Belantamab mafodotin ani cys-mcMMAF nezpůsobovaly při dávkách až 3,4 mg/kg jednou za 3 týdny žádné významné prodloužení QTc (> 10 ms).

Imunogenita

Protilátky proti léčivému přípravku (ADA) byly zjištěny jen zřídka. Nebyl zaznamenán žádný důkaz o vlivu ADA na farmakokinetiku, účinnost ani bezpečnost.

Klinická účinnost a bezpečnost

DREAMM-7: belantamab mafodotin v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

Účinnost a bezpečnost belantamabu mafodotinu v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem (BVD) byla zkoumána v multicentrické, randomizované (1:1), otevřené klinické studii fáze 3 prováděné u pacientů s mnohočetným myelomem (MM), kteří relabovali po alespoň jedné předchozí linii léčby.

V rameni s BVD (n = 243) byl pacientům podáván belantamab mafodotin 2,5 mg/kg intravenózní infuzí každé tři týdny v první den každého cyklu; bortezomib 1,3 mg/m² (subkutánně) vždy 1., 4., 8. a 11. den 1.–8. cyklu (21denní cykly); a dexamethason 20 mg (intravenózní infuzí nebo perorálně) v den podání bortezomibu a den poté. V rameni s daratumumabem, bortezomibem a dexamethasonem (DdV) (n = 251) byl pacientům podáván daratumumab 16 mg/kg (IV) v 21denních cyklech: každý týden v 1.–3. cyklu a každé 3 týdny ve 4.–8. cyklu. Schéma podávání dexamethasonu a bortezomibu bylo v obou ramenech shodné. Léčba v obou ramenech pokračovala až do progresu onemocnění, úmrtí, nepříjemné toxicity, odvolání souhlasu pacienta nebo ukončení studie. Stratifikace pacientů proběhla podle Revidovaného mezinárodního stagingového systému (R-ISS), předchozí expozice bortezomibu a počtu předchozích linií léčby.

Klíčová vstupní kritéria zahrnovala potvrzenou diagnózu MM podle kritérií Mezinárodní pracovní skupiny pro myelom (IMWG), předchozí léčbu alespoň jednou linií léčby MM a zdokumentovanou

progresi onemocnění během poslední léčby nebo po ní. Vyloučení byli pacienti s intolerancí bortezomibu, refrakterní vůči bortezomibu podávanému dvakrát týdně, dříve léčení terapií cílenou na BCMA, s probíhající periferní neuropatií nebo neuropatickou bolestí stupně ≥ 2 , nebo s aktuálním epiteliálním defektem rohovky vyjma mírné bodové keratopatie.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu (PFS) hodnocené zaslepenou Nezávislou hodnotící komisí (Independent Review Committee, IRC) na základě kritérií IMWG pro MM.

Účinnost byla ve studii DREAMM-7 hodnocena celkem u 494 pacientů. Základní demografické údaje a charakteristiky byly v obou ramenech podobné a zahrnovaly: medián věku: 65 let (36 % ve věku 65–74 let a 14 % ve věku 75 let a více); 55 % mužů, 45 % žen; 83 % bělochů, 12 % Asijců, 4 % černochů, < 1 % smíšených ras; stadium při screeningu dle R-ISS: I (41 %), II (53 %), III (5 %); 28 % vysoké cytogenetické riziko, medián počtu předchozích linií léčby 1; 8 % s přítomným extramedulárním onemocněním (EMD); a u těch, kteří podstoupili léčbu (n = 488), výkonnostní stav podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) 0 (48 %), 1 (48 %) nebo 2 (4 %). V rameni s BVd podstoupilo 90 % pacientů předchozí léčbu inhibitory proteazomu (bortezomib, karfilzomib, ixazomib), 81 % pacientů podstoupilo předchozí léčbu imunomodulátory (lenalidomid, thalidomid, pomalidomid) a 67 % pacientů dříve podstoupilo autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT). V tomto rameni bylo 9 % pacientů refrakterních vůči léčbě inhibitory proteazomu a 39 % pacientů refrakterních vůči imunomodulační léčbě. V rameni s DVd podstoupilo 86 % pacientů předchozí léčbu inhibitory proteazomu (bortezomib, karfilzomib, ixazomib), 86 % pacientů podstoupilo předchozí léčbu imunomodulátory (lenalidomid, thalidomid, pomalidomid) a 69 % pacientů dříve podstoupilo autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT). Deset procent pacientů refrakterních vůči léčbě inhibitory proteazomu a 41 % pacientů refrakterních vůči imunomodulační léčbě.

U pacientů léčených belantamabem mafodotinem v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem došlo ke statisticky významnému zlepšení PFS, celkového přežití (OS) a míry negativity minimální reziduální nemoci (MRD) ve srovnání s daratumumabem, bortezomibem a dexamethasonem. Výsledky účinnosti v době první průběžné analýzy (uzávěrka údajů 2. října 2023), s výjimkou OS, kde jsou uvedeny údaje k datu uzávěrky údajů druhé průběžné analýzy (7. října 2024), jsou uvedeny v tabulce 6 a na obrázcích 1 a 2.

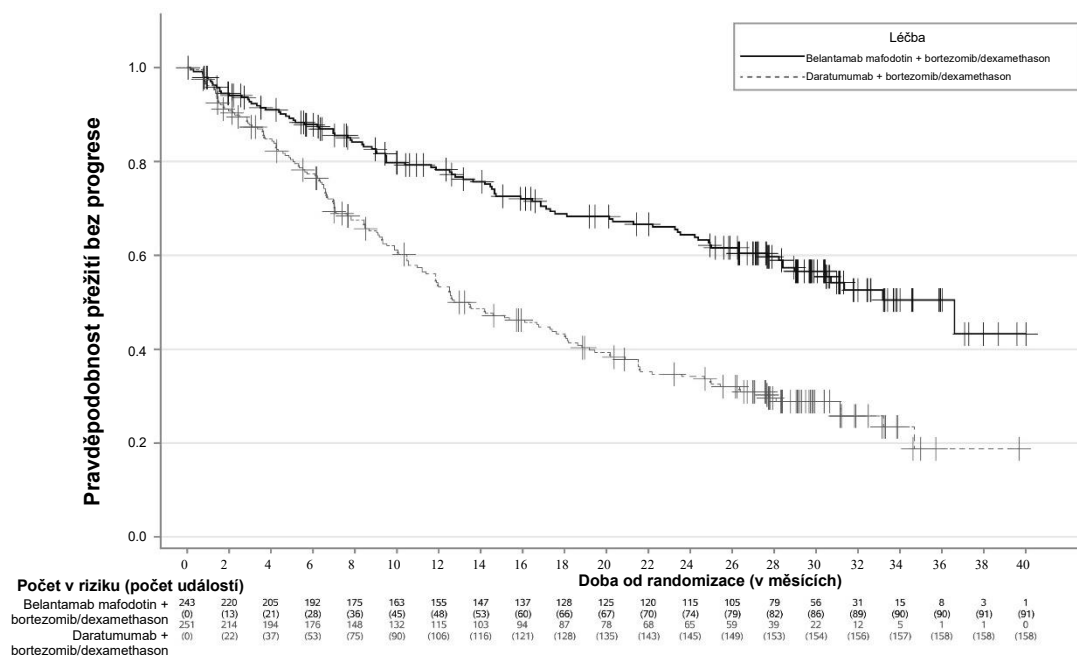
Tabulka 6: Výsledky zkoumání účinnosti ve studii DREAMM-7

	Belantamab mafodotin plus bortezomib a dexamethason (BVd)^a n = 243	Daratumumab plus bortezomib a dexamethason (DVd)^a n = 251
Primární cílový parametr		
Přežití bez progresu (PFS)^b		
Počet pacientů (%) s událostí	91 (37)	158 (63)
Medián v měsících (95% CI) ^c	36,6 (28,4; NR)	13,4 (11,1; 17,5)
Poměr rizik (95% CI) ^d	0,41 (0,31; 0,53)	
p-hodnota ^e	< 0,00001	
Sekundární cílové parametry		
Celkové přežití (OS)		
Počet pacientů (%) s událostí	68 (28)	103 (41)
Medián v měsících (95% CI) ^c	NR (NR; NR)	NR (41; NR)
Poměr rizik (95% CI) ^d	0,58 (0,43; 0,79)	
p-hodnota	0,00023	
Výskyt negativity minimální reziduální nemoci (MRD)^{b,f,g}		
Procento pacientů, (95% CI)	24,7 (19,4; 30,6)	9,6 (6,2; 13,9)
p-hodnota ^h	< 0,00001	

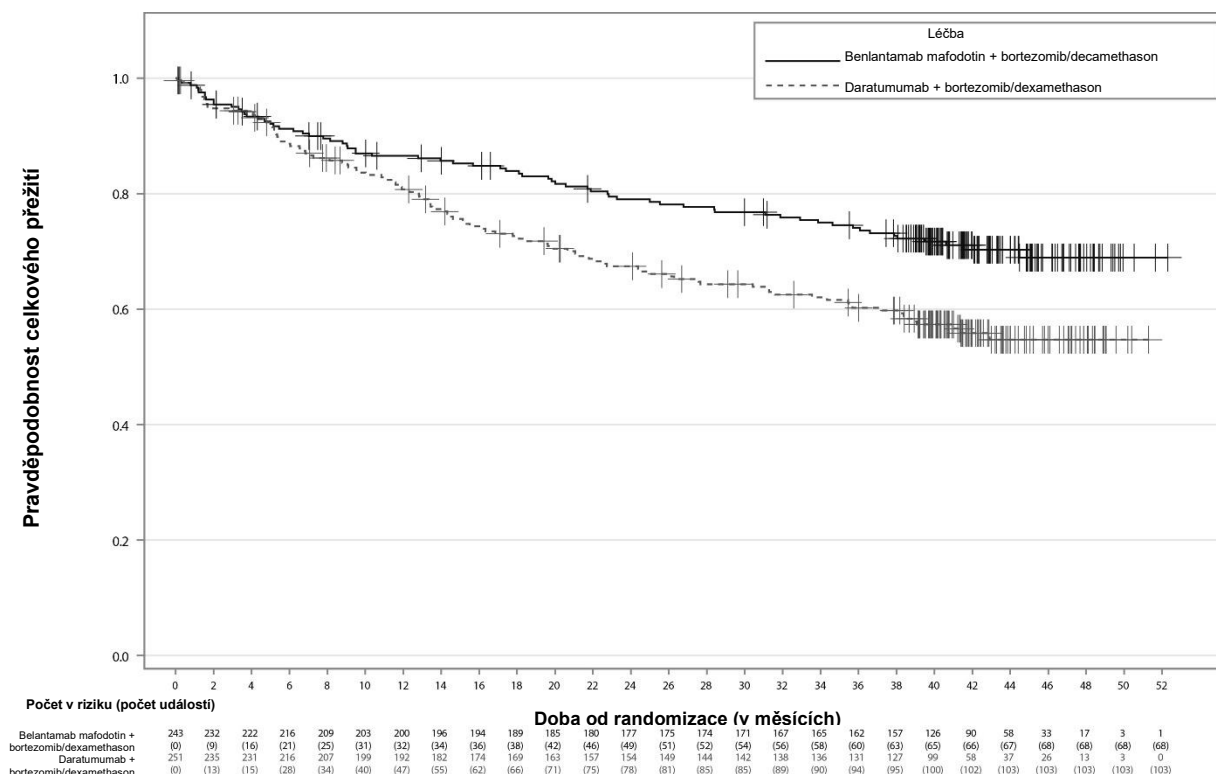
CI = interval spolehlivosti; NR = nedosaženo.

- ^a Údaje o účinnosti se vztahují k populaci podle původního léčebného záměru (ITT)
- ^b Odpověď dle hodnocení nezávislé hodnotící komise (IRC) podle kritérií IMWG.
- ^c Dle Brookmeyerovy a Crowleyho metody.
- ^c Na základě stratifikovaného Coxova regresního modelu.
- ^e Jednostranná p-hodnota na základě stratifikovaného log-rank testu.
- ^f U pacientů s kompletní odpovědí nebo lepší.
- ^g Hodnoceno pomocí sekvenování nové generace (NGS) při prahové hodnotě 10^{-5} .
- ^h Oboustranná p-hodnota na základě stratifikovaného Cochran-Mantel-Haenszelova testu.

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce ve studii DREAMM-7 dle hodnocení nezávislé hodnotící komise (IRC)



Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití ve studii DREAMM-7



DREAMM-8: Belantamab mafodotin v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem

Účinnost a bezpečnost belantamabu mafodotinu v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem (BPd) byla zkoumána v multicentrické, randomizované (1:1), otevřené klinické studii fáze 3 prováděné u pacientů s mnohočetným myelomem (MM), kteří relabovali po alespoň jedné předchozí linii léčby, včetně lenalidomidu.

V rameni s BPd (n = 155) dostávali pacienti Blenrep 2,5 mg/kg intravenózní infuzí jednou 1. den v 1. cyklu (28denní cyklus) a následně Blenrep 1,9 mg/kg intravenózní infuzí od 2. cyklu každé 4 týdny v 1. den cyklu (28denní cykly); pomalidomid 4 mg (perorálně [PO]) podávaný 1. až 21. den a dexamethason 40 mg PO 1., 8., 15. a 22. den ve všech cyklech (28denní cykly). V rameni s pomalidomidem, bortezomibem a dexamethasonem (PVd) (n = 147) byl pomalidomid 4 mg PO podáván každé 3 týdny 1. až 14. den ve všech cyklech (21denní cykly); bortezomib 1,3 mg/m² byl podáván subkutánně 1., 4., 8. a 11. den v 1. až 8. cyklu a 1. a 8. den od 9. cyklu dále (21denní cykly). Dexamethason 20 mg PO byl podáván v den podání bortezomibu a den po něm. U pacientů ve věku 75 let a starších byla dávka dexamethasonu v každém ramenu snížena na polovinu. Léčba v obou ramenech pokračovala až do progresu onemocnění, nepřijatelné toxicity, odvolání souhlasu, zahájení jiné protinádorové léčby nebo ukončení hodnocení/úmrtí. Pacienti byli stratifikováni podle počtu předchozích linií léčby, předchozí expozice bortezomibu, předchozí léčby anti-CD38 protilátkami a stavu podle mezinárodního stagingového systému (ISS).

Klíčová vstupní kritéria zahrnovala potvrzenou diagnózu mnohočetného myelomu (MM) podle kritérií IMWG, předchozí léčbu alespoň jednou linií léčby MM, včetně lenalidomidu, a zdokumentovanou progresi onemocnění během poslední léčby nebo po ní. Vyloučení byli pacienti, kteří byli dříve léčeni pomalidomidem nebo jej špatně snášeli, byli dříve léčeni léčbou cílenou na BCMA, nebo aktuálně trpěli onemocněním rohovky s výjimkou mírné bodové keratopatie.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo PFS hodnocené zaslepenou Nezávislou hodnotící komisí (Independent Review Committee, IRC) na základě kritérií IMWG pro MM.

Účinnost byla ve studii DREAMM-8 hodnocena celkem u 302 pacientů. Základní demografické údaje a charakteristiky byly v obou ramenech podobné a zahrnovaly: medián věku: 67 let (43 % ve věku 65–74 let a 18 % ve věku 75 let a více); 60 % mužů, 40 % žen; 86 % bělochů, 12 % Asijců, < 1 % původních obyvatel Havaje nebo jiných tichomořských ostrovů, < 1 % smíšených ras; stadium při screeningu dle ISS: I (59 %), II (26 %), III (15 %); 33 % vysoké cytogenetické riziko, medián počtu předchozích linií léčby 1; 10 % s přítomnou EMD; a z těch, kteří podstoupili léčbu (n = 295), ECOG PS 0 (55 %), 1 (42 %) nebo 2 (3 %). V rameni s BPd podstoupilo 100 % pacientů předchozí imunomodulační léčbu (lenalidomid, thalidomid), 90 % pacientů podstoupilo předchozí léčbu inhibitory proteazomu (bortezomib, karfilzomib, ixazomib), 25 % pacientů postoupilo předchozí léčbu anti-CD38 protilátkami (daratumumab, isatuximab) a 64 % pacientů dříve podstoupilo ASCT. V tomto rameni bylo 82 % pacientů refrakterních vůči imunomodulační léčbě, 26 % pacientů refrakterních vůči léčbě inhibitory proteazomu a 23 % pacientů refrakterních vůči léčbě anti-CD38 protilátkami. V rameni s PVd podstoupilo 100 % pacientů předchozí léčbu imunomodulátory (lenalidomid, thalidomid), 93 % pacientů podstoupilo předchozí léčbu inhibitory proteazomu (bortezomib, karfilzomib, ixazomib), 29 % pacientů podstoupilo předchozí léčbu anti-CD38 protilátkami (daratumumab, isatuximab, anti-CD38) a 56 % pacientů dříve podstoupilo ASCT. V tomto rameni bylo 76 % pacientů refrakterních vůči imunomodulační léčbě, 24 % pacientů refrakterních vůči léčbě inhibitory proteazomu a 24 % pacientů refrakterních vůči léčbě anti-CD38 protilátkou.

U pacientů léčených belantamabem mafodotinem v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem došlo ke statisticky významnému zlepšení PFS v celkové populaci ve srovnání s pomalidomidem, bortezomibem a dexamethasonem. Výsledky zkoumání účinnosti v době první průběžné analýzy (uzávěrka údajů 29. ledna 2024) jsou uvedeny v tabulce 7 a na obrázcích 3 a 4.

Tabulka 7: Výsledky zkoumání účinnosti ve studii DREAMM-8

	Belantamab mafodotin plus pomalidomid a dexamethason (BPd) ^a n = 155	Pomalidomid plus bortezomib a dexamethason (PVd) ^a n = 147
Primární cílový parametr		
Přežití bez progresu (PFS) ^b		
Počet pacientů (%) s událostí	62 (40)	80 (54)
Medián v měsících (95% CI) ^{c, d, e}	NR (20,6; NR)	12,7 (9,1; 18,5)
Poměr rizik (95% CI) ^f	0,52 (0,37; 0,73)	
p-hodnota ^g	< 0,001	
Sekundární cílové parametry ^h		
Celkové přežití (OS)		
Počet pacientů (%) s událostí	49 (32)	56 (38)
Medián v měsících (95% CI) ^c	NR (33, NR)	NR (25,2; NR)
Poměr rizik (95% CI) ^f	0,77 (0,53; 1,14)	
Míra negativity minimální reziduální nemoci (MRD) ^{b, i, j}		
Procento pacientů (95% CI)	23,9 (17,4; 31,4)	4,8 (1,9; 9,6)

CI = interval spolehlivosti; NR = nedosaženo.

^a Údaje o účinnosti se vztahují k populaci podle původního léčebného záměru (ITT).

^b Odpověď dle hodnocení nezávislé hodnotící komise (IRC) podle kritérií IMWG.

^c Dle Brookmeyerovy a Crowleyho metody.

^d Medián sledování 21,8 měsíců.

^e K datu uzávěrky údajů (29. ledna 2024).

^f Na základě stratifikovaného Coxova regresního modelu.

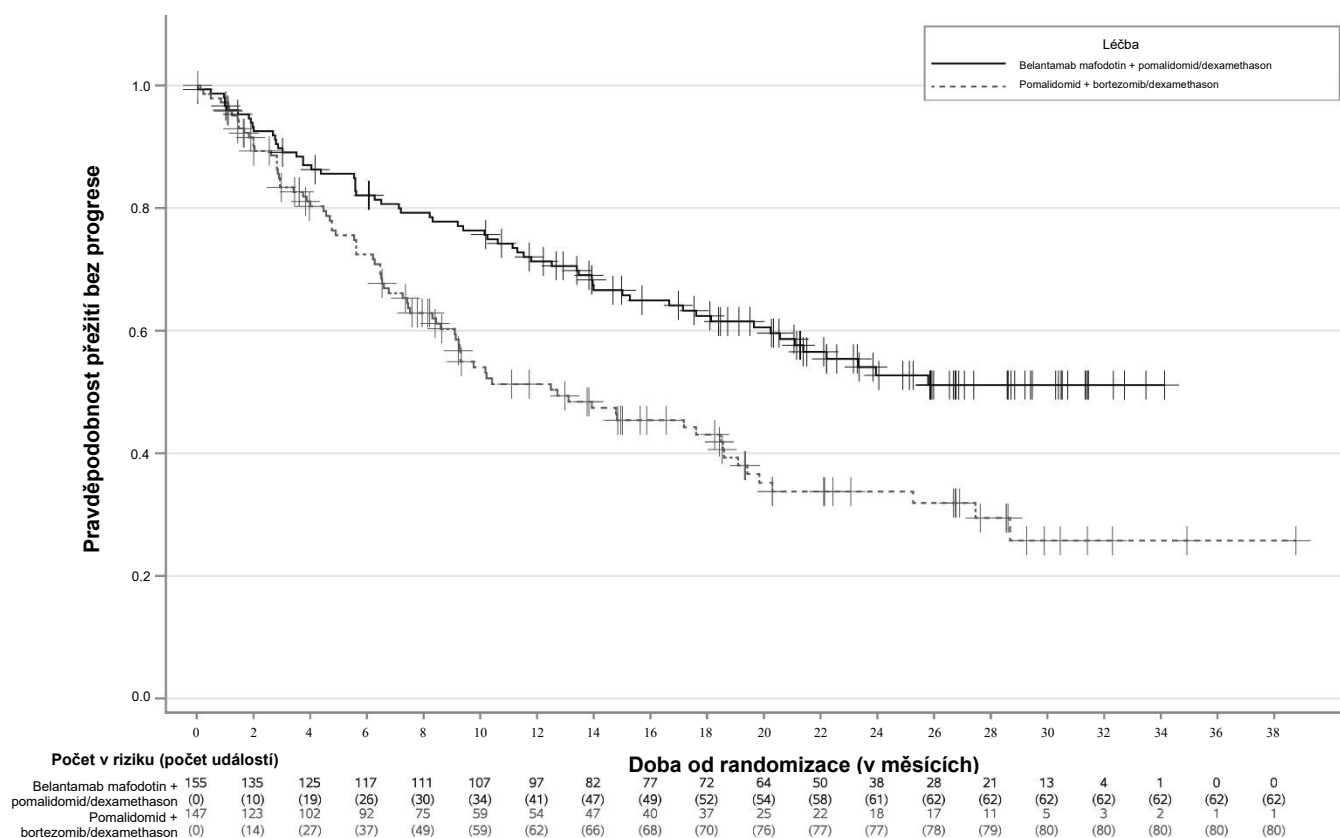
^g Jednostranná p-hodnota na základě stratifikovaného log-rank testu.

^h Výsledky nedosáhly statistické významnosti.

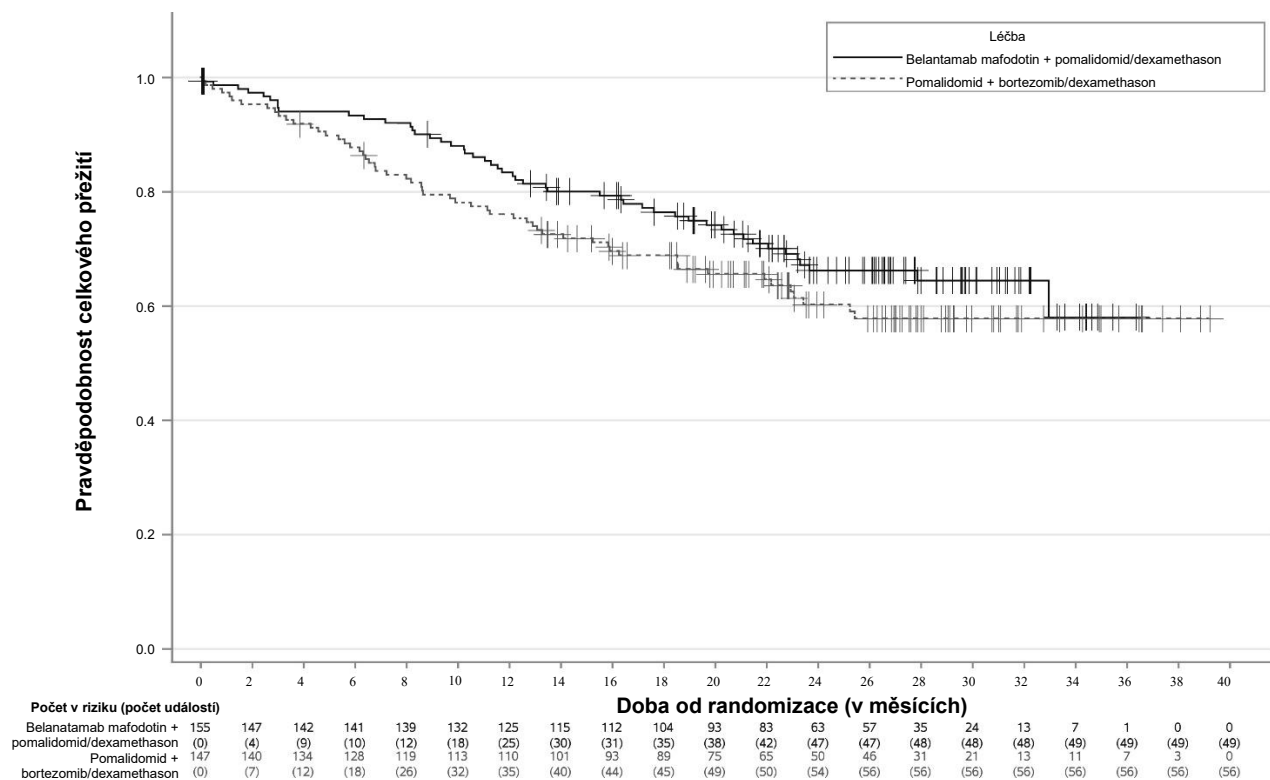
ⁱ Pro pacienty s kompletní odpovědí nebo lepší.

^j Hodnoceno pomocí NGS při prahové hodnotě 10⁻⁵.

Obrázek 3: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce ve studii DREAMM-8 dle hodnocení nezávislé hodnotící komise (IRC)



Obrázek 4: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití ve studii DREAMM-8



Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla, že u studií léčby mnohočetného myelomu přípravkem Blenrep není pro všechny podskupiny pediatrické populace nutné předkládat výsledky studií (viz bod 4.2, kde jsou uvedeny informace o použití u pediatrické populace).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Belantamab mafodotin ADC vykazoval maximální koncentraci při ukončení či krátce po ukončení infuze, zatímco koncentrace cys-mcMMAF dosahovaly maxima cca 24 hodin po podání přípravku.

Tabulka 8 popisuje farmakokinetiku belantamabu mafodotinu v dávce 2,5 mg/kg v 1. den 1. cyklu na konci prvního třítýdenního intervalu.

Tabulka 8: Farmakokinetika belantamabu mafodotinu na konci prvního třítýdenního intervalu^a

	AUC^b	C_{avg21}	C_{max}	C_{tau}
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 = konjugát protilátky s léčivem; AUC = plocha pod křivkou; C_{avg21} = průměrná koncentrace belantamabu mafodotinu za 21 dní; C_{max} = maximální plazmatická koncentrace; C_{tau} = koncentrace na konci dávkovacího intervalu.

^a Údaje jsou prezentovány jako geometrický průměr (variační koeficient v % [CV%]) na základě populačních farmakokinetických (FK) modelů.

^b AUC pro ADC je AUC_(0-21dni) a AUC_(0-7dni) pro cys-mcMMAF.

Na základě sledování v klinických studiích s 3týdenním dávkovacím schématem byla akumulace belantamabu mafodotinu (ADC) minimální až mírná (mezi cyklem 3. a 1. cyklem byla 1,13 pro C_{max} a 1,58 pro AUC) a akumulace cys-mcMMAF byla zanedbatelná.

Distribuce

In vitro vykazoval cys-mcMMAF nízkou vazbu na proteiny (70 % nenavázaných při koncentraci 5 ng/ml) v lidské plazmě v závislosti na koncentraci.

Na základě populační FK analýzy byl geometrický průměr (geometrický CV%) distribučního objemu belantamabu mafodotinu v ustáleném stavu 10,8 l (22 %).

Biotransformace

Předpokládá se, že část belantamabu mafodotinu, kterou tvoří monoklonální protilátka, působením ubikvitiných proteolytických enzymů podléhá proteolýze a rozštěpí se na menší peptidy a jednotlivé aminokyseliny. Cys-mcMMAF měl ve studiích inkubace humánní hepatální frakce S9 omezenou metabolickou clearance.

Lékové interakce

Studie *in vitro* prokázaly, že cys-mcMMAF není inhibitorem, induktorem ani citlivým substrátem enzymů cytochromu P450, avšak je substrátem polypeptidu transportujícího organické anionty (OATP)1B1 a OATP1B3, proteinu spojeného s multilékovou rezistencí (MRP)1, MRP2, MRP3, exportní pumpou solí žlučových kyselin (BSEP) a možným substrátem P-glykoproteinu (P-gp). Nepředpokládají se klinicky významné interakce s inhibitory nebo induktory těchto enzymů a transportérů.

Eliminace

Na základě populační FK analýzy u pacientů léčených belantamabem mafodotinem v monoterapii nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky byl geometrický průměr (geometrický CV%) počáteční systémové clearance (CL) belantamabu mafodotinu (ADC) 0,901 l/den (40 %) a eliminační poločas 13 dní (26 %). Po léčbě byla CL v ustáleném stavu 0,605 l/den (43 %) neboli přibližně o 33 % nižší než počáteční systémová CL s eliminačním poločasem 17 dní (31 %).

Frakce intaktního cys-mcMMAF vylučovaného močí nebyla po dávce 1. cyklu významná (přibližně 18 % dávky), přičemž nebyly prokázány žádné další metabolity související s MMAF.

Linearita/nelinearita

Belantamab mafodotin vykazuje farmakokinetiku úměrnou velikosti dávky napříč doporučeným dávkovacím rozmezím s postupně se snižující clearance.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Na základě populace pacientů ve věku 32 až 89 let nebyl věk v populačních farmakokinetických analýzách významnou proměnnou.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 15–29 ml/min, n = 8) se $C_{\max}$ belantamabu mafodotinu snížila o 23 % a $AUC_{(0-\tau)}$ o 16 % ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin nebo mírnou poruchou funkce ledvin (eGFR $\geq$ 60 ml/min, n = 8). U cys-mcMMAF se $C_{\max}$ a $AUC_{(0-168h)}$ snížily o 56 %, resp. 44 % ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin nebo mírnou poruchou funkce ledvin. V populačních farmakokinetických analýzách, které zahrnovaly pacienty s normální funkcí ledvin, mírnou (eGFR 60–89 ml/min), středně těžkou (eGFR 30–59 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min nevyžadující dialýzu), nebyla funkce ledvin (eGFR 12–150 ml/min) významnou proměnnou. U pacientů s onemocněním ledvin v konečném stadiu (eGFR < 15 ml/min vyžadující dialýzu, n = 5) nebyl pozorován žádný vliv na FK belantamabu mafodotinu.

Vzhledem k molekulární velikosti belantamabu mafodotinu se nepředpokládá jeho odstraňování dialýzou. Zatímco volný cys-mcMMAF může být odstraněn dialýzou, systémová expozice cys-mcMMAF je velmi nízká a na základě analýzy expozice a odpovědi nebyla prokázána její souvislost s účinností nebo bezpečností.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny formální studie u pacientů s poruchou funkce jater. Funkce jater podle klasifikace pracovní skupiny National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group nebyla v populačních farmakokinetických analýzách, které zahrnovaly pacienty s normální funkcí jater, mírnou (celkový bilirubin > ULN až $\leq 1,5 \times$ ULN a jakákoli hladina AST nebo celkový bilirubin $\leq$ ULN s AST > ULN) nebo středně těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > $1,5 \times$ ULN až $\leq 3 \times$ ULN a jakákoli hladina AST), významnou proměnnou. Pro pacienty se středně těžkou (n = 5) nebo s těžkou poruchou funkce jater (n = 1, celkový bilirubin > $3 \times$ ULN a jakákoli hladina AST) jsou k dispozici omezené údaje v populačních farmakokinetických analýzách.

Tělesná hmotnost

Tělesná hmotnost (37 až 170 kg) byla v populačních farmakokinetických analýzách významnou proměnnou, ale tento vliv bude upraven dávkováním úměrným hmotnosti (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologie a/nebo farmakologie u zvířat

Neklinické studie na potkanech a opicích po expozici podobné doporučené klinické dávce (2,5 mg/kg) odhalily v přímé souvislosti s belantamabem mafodotinem zejména zvýšené hodnoty jaterních enzymů někdy doprovázené hepatocelulární nekrózou při ≥ 10 , resp. ≥ 3 mg/kg, a zvýšený počet alveolárních makrofágů spojený s eozinofilním materiálem v plicích při ≥ 3 mg/kg (pouze u potkanů). Většina nálezů u zvířat souvisela s cytotoxickým konjugátem přípravku; histopatologické změny pozorované ve varlatech a plicích nebyly u potkanů reverzibilní.

U potkanů a králíků byla pozorována jednobuněčná nekróza v epitelu rohovky a/nebo zvýšení mitotické aktivity epitelových buněk rohovky. U králíků byl pozorován zánět rohovkového stromatu korelující s povrchovým zákalem a vaskularizací. Belantamab mafodotin pronikal do buněk celého organismu mechanismem, který nemá souvislost s expresí BCMA receptorů na buněčné membráně.

Karcinogenita a mutagenita

Belantamab mafodotin byl genotoxický v *in vitro* mikronukleárním screeningovém testu na lidských lymfocytech, což odpovídá farmakologickému účinku disrupce mikrotubulů působením cys-mcMMAF způsobujícímu aneuploidii.

S belantamabem mafodotinem neproběhly žádné studie karcinogenity ani definitivní genotoxicity.

Reprodukční toxikologie

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech, které by hodnotily potenciální účinek belantamabu mafodotinu na reprodukci nebo vývoj. Mechanismus účinku spočívá v likvidaci rychle se dělících buněk, což by ovlivnilo vyvíjející se zárodek, jehož buňky se rychle dělí. Existuje také potenciální riziko dědičných změn způsobených aneuploidií v ženských zárodečných buňkách.

U zvířat byly pozorovány účinky na samčí a samičí rozmnožovací orgány při dávkách ≥ 10 mg/kg, což je přibližně čtyřnásobek klinické dávky. Po třech týdenních dávkách byly ve vaječnících potkanů pozorovány luteinizované anovulační folikuly. Nálezy na samčích reprodukčních orgánech potkanů, které byly nepříznivé a progredovaly po opakovaných dávkách, zahrnovaly výraznou degeneraci/atrofii tubuli seminiferi, která obvykle nebyla reverzibilní po vysazení přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-citrátu
Monohydrát kyseliny citronové (E 330)
Dihydrát trehalosy
Dihydrát dinatrium-edetátu
Polysorbát 80 (E 433)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

4 roky

Roztok po rekonstituci

Rekonstituovaný roztok lze uchovávat po dobu až 4 hodin při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) nebo v chladničce (2 °C až 8 °C) po dobu až 4 hodin. Chraňte před mrazem.

Zředěný roztok

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Není-li zředěný roztok použit okamžitě, lze jej před podáním uchovávat v chladničce (2 °C až 8 °C) po dobu až 24 hodin. Chraňte před mrazem. Pokud byl zředěný roztok uchováván v chladničce, musí před podáním dosáhnout pokojové teploty.

Zředěný infuzní roztok lze uchovávat při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) nejdéle po dobu 6 hodin (včetně doby podávání infuze).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blenrep 70 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Skleněná injekční lahvička typu 1 o objemu 6 ml obsahující 70 mg prášku, uzavřená bromobutylovou pryžovou zátkou s hliníkovým uzávěrem a plastovým odnímatelným víčkem.

Velikost balení: 1 injekční lahvička

Blenrep 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Skleněná injekční lahvička typu 1 o objemu 6 ml obsahující 100 mg prášku, uzavřená bromobutylovou pryžovou zátkou s hliníkovým uzávěrem a plastovým odnímatelným víčkem.

Velikost balení: 1 injekční lahvička

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při manipulaci s přípravkem Blenrep a jeho přípravě je nutné zachovávat opatrnost. Dodržujte správné postupy při manipulaci s protinádorovými léčivými přípravky a jejich likvidaci.

Příprava infuzního roztoku

Přípravek Blenrep je cytotoxický protinádorový léčivý přípravek. Při manipulaci je třeba dodržovat správný postup. K rekonstituci a ředění dávkovacího roztoku použijte aseptickou techniku.

Dávku (v mg), celkový objem (v ml) potřebného roztoku a počet potřebných injekčních lahviček vypočítejte podle aktuální tělesné hmotnosti pacienta (kg).

Rekonstituce

1. Injekční lahvičku/lahvičky s přípravkem Blenrep vyjměte z chladničky a nechte stát po dobu přibližně 10 minut, dokud nebude mít pokojovou teplotu.
2. Rekonstitucí jedné injekční lahvičky se 70 mg prášku s 1,4 ml vody pro injekci dosáhnete koncentrace 50 mg/ml. Injekční lahvičkou jemně zakružte, čímž napomůžete rozpuštění. Neprotřepávejte.

Rekonstitucí jedné injekční lahvičky se 100 mg prášku s 2 ml vody pro injekci dosáhnete koncentrace 50 mg/ml. Injekční lahvičkou jemně zakružte, čímž napomůžete rozpuštění. Neprotřepávejte.
3. Rekonstituovaný roztok vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje částice a zda není neobvykle zabarven. Rekonstituovaný roztok musí být čirá až opalizující, bezbarvá až žlutohnědá kapalina. Pokud pozorujete jiné cizorodé částice než průsvitné až bílé bílkovinné částice, rekonstituovaný roztok zlikvidujte.

Ředění

1. Z každé injekční lahvičky odeberte potřebný objem pro vypočítanou dávku.
2. Do infuzního vaku obsahujícího 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) přidejte potřebné množství přípravku Blenrep. Jemným převrácením zředěný roztok promíchejte. Konečná koncentrace zředěného roztoku má být v rozmezí 0,2 mg/ml až 2 mg/ml. Neprotřepávejte.
3. Veškerý nepoužitý rekonstituovaný roztok přípravku Blenrep, který zůstal v injekční lahvičce, zlikvidujte.

Pokud není zředěný roztok použit okamžitě, může být před podáním uchováván v chladničce (2 °C až 8 °C) po dobu až 24 hodin. Pokud byl zředěný roztok uchováván v chladničce, musí před podáním dosáhnout pokojové teploty. Zředěný roztok může být uchováván při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) maximálně po dobu šesti hodin (včetně doby podávání infuze).

Způsob podání

1. Zředěný roztok podávejte pouze intravenózní infuzí po dobu přibližně 30 minut pomocí infuzního setu vyrobeného z polyvinylchloridu nebo polyolefinu. V případech, kdy může doba podávání přesáhnout 30 minut, nepřekračujte přípustnou dobu 6 hodin používání, včetně přípravy i podání dávky.
2. Filtrace zředěného roztoku není nutná. Pokud je však zředěný roztok filtrován, doporučuje se 0,2µm nebo 0,22µm filtr na bázi polyethersulfonu (PES).

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irsko
D24 YK11

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Blenrep 70 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
EU/1/25/1948/001

Blenrep 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
EU/1/25/1948/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku Blenrep na trh v každém členském státě se musí držitel rozhodnutí o registraci dohodnout s příslušnou národní regulační autoritou na obsahu a formátu edukačních materiálů, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a jakýchkoli dalších aspektů programu.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde bude přípravek Blenrep uveden na trh, všichni zdravotničtí pracovníci, u kterých se předpokládá, že budou předepisovat, nebo vydávat přípravek Blenrep a pacienti, u kterých se předpokládá, že budou přípravek Blenrep užívat, měli přístup nebo obdrželi následující edukační materiály, které budou distribuovány v souladu se způsobem implementace schváleným národní regulační autoritou:

- Edukační materiály pro zdravotnické pracovníky
- Edukační materiály pro pacienty
- Karta pro pacienta

Edukační materiály pro zdravotnické pracovníky obsahují následující klíčová sdělení:

- Podrobné informace o nežádoucích účincích belantamabu mafodotinu postihujících zrak, včetně správného hodnocení závažnosti.
- Popis požadovaných očních vyšetření u pacientů používajících belantamab mafodotin před každou z prvních 4 dávek belantamabu mafodotinu a poté podle klinické indikace:
 - Vyšetření šterbinovou lampou pro zjištění podrobných informací o dopadu belantamabu mafodotinu na oko, včetně vyšetření rohovky, nálezů, jako je povrchová tečkovitá keratopatie, změny epitelu podobné mikrocystám a zákal, se změnami zrakové ostrosti nebo bez nich.
 - Měření nejlepší korigované zrakové ostrosti poskytující měřítko dopadu jakéhokoli nálezu z vyšetření rohovky na zrakovou ostrost.
- Klíčová sdělení, která je třeba předat během poradenství pacientům:
 - Informujte pacienty, že během léčby se mohou objevit nežádoucí účinky postihující oči.
 - Pacienti mají být poučeni, aby si během léčby aplikovali nejméně čtyřikrát denně umělé slzy bez konzervačních látek.
 - Pacienti se mají vyvarovat používání kontaktních čoček až do konce léčby.
 - Pacienti se mají poradit se svým hematologem/onkologem, pokud se vyskytnou nežádoucí účinky postihující oči.

Edukační materiály pro pacienty obsahují následující klíčová sdělení:

- Popis nežádoucích účinků postihujících oči hlášených v souvislosti s belantamabem mafodotinem, které se mohou vyskytnout během léčby.
- Oční vyšetření má být provedeno před každou z prvních 4 dávek belantamabu mafodotinu a poté podle klinické indikace.
- Základní údaje o anatomii a fyziologii oka a popis očních vyšetření.
- U pacientů s problémy souvisejícími s očima může být zapotřebí úprava dávky belantamabu mafodotinu, ve smyslu buď snížení dávky, nebo změnu doby mezi dávkami. Váš lékař Vás také může požádat, abyste navštívili očního specialistu.
- Informujte svého hematologa/onkologa o všech problémech se zrakem nebo očima v anamnéze.
- Pokud zaznamenáte změny zraku během léčby belantamabem mafodotinem, kontaktujte svého hematologa/onkologa.
- Váš lékař Vás požádá, abyste během léčby používali oční kapky nazývané umělé slzy bez konzervačních látek. Používejte je podle pokynů.
- Záznamník podání očních kapek a návštěv lékaře.

Karta pro pacienta obsahuje následující klíčová sdělení:

- Ukazuje, že je pacient léčen belantamabem mafodotinem, o kterém je známo, že způsobuje závažné nežádoucí účinky postihující oči (včetně keratopatie), a obsahuje kontaktní informace na hematologa/onkologa a očního specialistu.
- Pacient ji má ukázat svému lékaři při pravidelných návštěvách.
- Pacienti předloží kartičku lékárníkovi, aby mohl dle pokynů poskytnout umělé slzy bez konzervačních látek.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

BLNREP 70 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
belantamab mafodotin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 70 mg belantamabu mafodotinu (50 mg/ml po rekonstituci).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: dihydrát natrium-citrátu, monohydrát kyseliny citronové, dihydrát trehalosy, dihydrát dinatrium-edetátu, polysorbát 80. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní infuze po rekonstituci a naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze pro jednorázové použití.

Zde stlačte a otevřete

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický: zacházejte s ním opatrně

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1948/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

BLNREP 70 mg prášek pro koncentrát
belantamab mafodotin
i.v.
cytotoxický

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

70 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

BLNREP 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
belantamab mafodotin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg belantamabu mafodotinu (50 mg/ml po rekonstituci).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: dihydrát natrium-citrátu, monohydrát kyseliny citronové, dihydrát trehalosy, dihydrát dinatrium-edetátu, polysorbát 80. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní infuze po rekonstituci a naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze pro jednorázové použití.

Zde stlačte a otevřete

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický: zacházejte s ním opatrně

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1948/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

BLNREP 100 mg prášek pro koncentrát
belantamab mafodotin
i.v.
cytotoxický

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Blenrep 70 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok Blenrep 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok belantamab mafodotin

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Blenrep a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Blenrep používat
3. Jak se přípravek Blenrep používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Blenrep uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Blenrep a k čemu se používá

Přípravek Blenrep obsahuje léčivou látku belantamab mafodotin. Používá se v kombinaci s dalšími protinádorovými léky používanými k léčbě dospělých, kteří mají rakovinu kostní dřene zvanou mnohočetný myelom.

Belantamab mafodotin se skládá z *monoklonální protilátky* vázané na cytotoxické činidlo (typ protinádorové látky). Monoklonální protilátka je protein určený k tomu, aby ve Vašem těle vyhledal nádorové buňky mnohočetného myelomu a navázal se na ně. Po připojení na nádorové buňky se cytotoxické činidlo uvolní dovnitř buněk a zabije je.

Přípravek Blenrep Vám bude podáván společně s dalšími protinádorovými léky používanými k léčbě mnohočetného myelomu:

- bortezomibem a dexamethasonem, nebo
- pomalidomidem a dexamethasonem.

Je důležité, abyste si přečetl(a) také příbalové informace k těmto dalším lékům. S jakýmkoli dotazy ohledně těchto léků se obraťte na svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Blenrep používat

Přípravek Blenrep Vám nesmí být podán:

- jestliže jste alergický(á) na belantamab mafodotin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

➔ Zeptejte se svého lékaře, pokud si myslíte, že se Vás tento stav týká.

Upozornění a opatření

Pokud máte některou z následujících obtíží, před podáním přípravku Blenrep se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

Problémy související s očima

Tento léčivý přípravek může způsobit změny na povrchu oka, které mohou mít za následek změny vidění, rozmazané vidění a syndrom suchého oka.

Před každou z prvních 4 dávek přípravku Blenrep Vás musí vyšetřit oční lékař. Po dobu, kdy budete léčeni přípravkem Blenrep, může Váš lékař požadovat, abyste podstoupil(a) další oční vyšetření. I když se Váš zrak zdá být v pořádku, je důležité, abyste si během léčby tímto léčivým přípravkem nechali oči zkontrolovat, protože k některým změnám dochází bez příznaků a mohou být odhaleny jen při vyšetření očí.

➔ Během léčby **nepoužívejte kontaktní čočky**, pokud Vám to nedoporučí oční specialista.

Lékař Vás vyzve, abyste během léčby alespoň čtyřikrát denně používal(a) oční kapky, tzv. umělé slzy bez konzervačních látek, ke zvlhčení a lubrikaci očí. Aplikujte si je v souladu s pokyny.

Povšimnete-li si změny vidění, informujte o tom svého lékaře. Lékař Vám může snížit dávku nebo změnit interval mezi jednotlivými dávkami. Lékař Vás také může vyzvat k návštěvě očního lékaře.

➔ Pokud máte rozmazané vidění nebo jiné oční problémy, **obrat' se na svého lékaře**.

Abnormální podlitiny (modřiny) a krvácení

Přípravek Blenrep může způsobit snížení počtu krevních buněk, tzv. destiček, které pomáhají při srážení krve. Mezi příznaky nízkého počtu krevních destiček (*trombocytopenie*) patří:

- abnormální podlitiny (modřiny) pod kůží,
- krvácení delší než obvykle po odběru krve nebo po říznutí do kůže,
- krvácení z nosu nebo dásní, či jiné závažné krvácení.

Váš lékař bude požadovat vyšetření krevního obrazu před zahájením léčby a poté pravidelně během léčby přípravkem Blenrep, aby ověřil, zda máte normální počet krevních destiček.

➔ Pokud se u Vás objeví abnormální krvácení nebo podlitiny či jiné znepokojivé příznaky, **sdělte to svému lékaři**.

Reakce související s infuzí

Přípravek Blenrep je podáván do žíly jako *infuze*. U některých lidí, kteří dostávají infuze, se objeví *reakce související s infuzí*. K těmto reakcím může dojít během infuze nebo do 24 hodin po infuzi. Ve vzácných případech se může objevit závažná alergická reakce, která může zahrnovat otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla, potíže s polykáním nebo dýcháním nebo svědivou vyrážku (*kopřivku*).

➔ Pro další příznaky viz „Reakce související s infuzí“ v bodě 4.

➔ Pokud si myslíte, že byste mohli mít alergickou reakci, **okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc**.

Pokud už jste v minulosti měl(a) reakci související s infuzí přípravku Blenrep nebo jiného léčivého přípravku:

➔ Před další infuzí to **sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře**.

Zánět plic

U některých osob, které užívaly přípravek Blenrep, se vyskytl závažný a život ohrožující zánět plic (*pneumonitida*).

Mezi možné příznaky zánětu plic patří:

- dušnost

- bolest na hrudi
- nově vzniklý nebo zhoršující se kašel.

Pokud se u Vás vyskytne některý z příznaků pneumonitidy, může lékař rozhodnout o odložení nebo přerušení Vaší léčby přípravkem Blenrep.

➔ Pokud se u Vás objeví jakékoli plicní problémy nebo jakékoli znepokojivé příznaky související s dýcháním, **sdělte to svému lékaři**.

Pokud máte nebo jste v minulosti měl(a) hepatitidu B

Pokud máte nebo jste v minulosti měl(a) hepatitidu B, **porad'te se se svým lékařem**. Tento lék může způsobit reaktivaci infekce. Lékař může před zahájením léčby a v jejím průběhu kontrolovat, zda nejevíte známky infekce.

➔ Pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků: zvyšující se únava, zežloutnutí kůže nebo bělma očí nebo tmavá moč, **sdělte to svému lékaři**. Pokud máte příznaky infekce hepatitidy B, může lékař rozhodnout o odložení nebo ukončení léčby přípravkem Blenrep.

Děti a dospívající

Tento přípravek není určen pro děti a dospívající do 18 let věku.

Další léčivé přípravky a přípravek Blenrep

➔ **Informujte svého lékaře** o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

Není známo, zda má přípravek Blenrep vliv na nenarozené dítě. Používání tohoto léčivého přípravku se v těhotenství nedoporučuje.

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět:

➔ **Informujte svého lékaře** dříve, než začnete tento přípravek používat.

Pokud jste žena, která by mohla otěhotnět:

- Dříve než zahájíte léčbu s přípravkem Blenrep, lékař Vás požádá o provedení těhotenského testu.
- Během léčby, a ještě další čtyři měsíce po poslední dávce přípravku Blenrep musíte používat účinnou **antikoncepci**.

Pokud jste muž, který je plodný:

- Během léčby, a ještě dalších šest měsíců po poslední dávce přípravku Blenrep musíte používat účinnou **antikoncepci**.

Kojení

Není známo, zda tento lék přechází do mateřského mléka. Během léčby, a ještě další tři měsíce po poslední dávce přípravku Blenrep nesmíte kojit.

Porad'te se se svým lékařem, pokud kojíte nebo plánujete kojit.

Plodnost

Ženám a mužům, které užívají tento lék a přejí si mít děti, se doporučuje vyhledat poradenství v oblasti plodnosti.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Blenrep může způsobit problémy se zrakem, které mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

➔ **Neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje**, pokud si nejste jistý(á), že Váš zrak není zasažen. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Přípravek Blenrep obsahuje polysorbát a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,28 mg polysorbátu 80 (E 433) v každé 70mg injekční lahvičce a 0,4 mg polysorbátu 80 (E 433) v každé 100mg injekční lahvičce, což odpovídá množství 0,2 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobovat alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Blenrep používá

O správné dávce přípravku Blenrep rozhodne Váš lékař. Dávka se počítá podle Vaší tělesné hmotnosti.

Přípravek Blenrep se podává společně s dalšími léky používanými k léčbě mnohočetného myelomu.

- Při podávání s bortezomibem a dexamethasonem je doporučená počáteční dávka přípravku Blenrep 2,5 mg na kilogram tělesné hmotnosti každé 3 týdny.
- Při podávání s pomalidomidem a dexamethasonem je doporučená počáteční dávka přípravku Blenrep 2,5 mg na kilogram tělesné hmotnosti v první dávce a poté 1,9 mg na kilogram tělesné hmotnosti každé 4 týdny.

Lékař nebo zdravotní sestra Vám bude přípravek Blenrep podávat jako infuzi do žíly po dobu 30 minut.

Lékař se s Vámi domluví, kolik infuzí budete potřebovat. Léčba bude pokračovat, dokud se Vaše onemocnění nezhorší nebo se u Vás neobjeví nepříjemné nežádoucí účinky. Váš lékař s Vámi prodiskutuje délku léčby.

Před infuzí si aplikujte lubrikační a zvlhčující oční kapky (*umělé slzy bez konzervačních látek*). V aplikaci očních kapek alespoň čtyřikrát denně musíte pokračovat během léčby přípravkem Blenrep.

➔ **Přečtěte si informace** v části „Problémy související s očima“ v bodě 2 této příbalové informace.

Jestliže jste dostal(a) více přípravku Blenrep, než jste měl(a) dostat

Tento přípravek Vám podá lékař nebo zdravotní sestra. Je nepravděpodobné, že byste dostal(a) příliš velké množství přípravku (předávkování), ale v takovém případě by Vás lékař sledoval kvůli případnému výskytu nežádoucích účinků.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Blenrep

Aby se zajistila účinnost léčby, je velice důležité dostavit se na všechny Vaše návštěvy u lékaře. Pokud návštěvu lékaře zmeškáte, domluvte si co nejdříve jinou.

➔ Jakmile to bude možné, kontaktujte lékaře nebo nemocnici a domluvte si jinou návštěvu.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné. Pokud se u Vás vyskytnou následující závažné nežádoucí účinky, vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc:

Velmi časté: mohou se vyskytovat u více než 1 osoby z 10

- covid-19. Příznaky mohou zahrnovat:
 - horečku
 - zimnici
 - kašel
 - bolest v krku
 - ucpaný nos nebo rýma
 - novou ztrátu chuti nebo čichu.
- plicní infekce (*pneumonie*). Příznaky mohou zahrnovat:
 - dušnost
 - bolest na hrudi
 - nový nástup nebo zhoršení kašle.
- abnormální podlitiny (modřiny) a krvácení kvůli nízkému počtu krevních buněk nazývaných krevní destičky, které pomáhají srážet krev (*trombocytopenie*)
➔ Přečtěte si informace v části „Abnormální podlitiny (modřiny) a krvácení“ v bodě 2 této příbalové informace.
- nízký počet bílých krvinek (*neutropenie*), což může zvýšit riziko infekcí. Příznaky mohou zahrnovat:
 - horečku
 - zimnici
 - pocit únavy.
- horečka (*pyrexie*). Příznaky mohou zahrnovat:
 - zimnice
 - návaly.

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- plicní infekce (*pneumonie*) způsobená covidem-19. Příznaky mohou zahrnovat:
 - dušnost nebo potíže s dýcháním
 - kašel
 - bolest na hrudi
 - horečka
 - extrémní únava (*vyčerpání*)
 - zmatenost.
- Reakce související s infuzí
U některých lidí, kteří dostávají infuzi, se může vyskytnout reakce podobná alergické reakci. Tato reakce se obvykle objeví během několika minut či hodin, ale může se objevit v průběhu až 24 hodin po podání léku. Příznaky mohou zahrnovat:
 - návaly

- zimnici
- horečku
- dechové potíže
- zrychlenou srdeční činnost
- pokles krevního tlaku

➔ Pokud se domníváte, že máte takovou reakci, **vyžádejte si okamžitě lékařskou pomoc.**

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- porucha krevních cév v játrech (*porto-sinusová vaskulární porucha*). To může vést k:
 - abnormální jaterní krevní testy a dlouhodobé problémy, jako je zvýšený tlak v krevních cévách v břiše (*portální hypertenze*)
 - rozšíření krevních cév (*varixy*) trubice, která spojuje ústa a žaludek (*jícen*)
 - nebo nahromadění tekutiny v břiše, které může způsobit bolesti břicha, přibývání na váze nebo otok břicha (*ascites*).

Další nežádoucí účinky

Při podávání přípravku Blenrep s bortezomibem a dexamethasonem a přípravku Blenrep s pomalidomidem a dexamethasonem byly hlášeny následující nežádoucí účinky. Pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, informujte o tom svého lékaře nebo zdravotní sestru:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- problémy související s očima, včetně:
 - rozmazaného vidění
 - změn na povrchu oka
 - syndromu suchého oka
 - světlolachosti (*fotofobie*)
 - pocitu cizího tělesa v oku
 - podráždění oka
 - bolesti oka
 - zhoršeného vidění
 - šedý zákal (*katarakta*).

➔ **Přečtěte si informace** v části „Problémy související s očima“ v bodě 2 této příbalové informace.

- nachlazení nebo příznaky připomínající nachlazení, jako je kašel, rýma nebo bolest v krku (*infekce horních cest dýchacích*)
- nízký počet červených krvinek, které přenášejí kyslík v krvi (*anémie*), což má za následek slabost a únavu
- nízký počet bílých krvinek, které pomáhají bojovat s infekcemi (*lymfopenie*)
- problémy s usínáním a udržením spánku, špatná kvalita spánku (*nespavost*)
- poškození nervů (*neuropatie*)
- kašel
- průjem
- pocit na zvracení
- zácpa
- abnormální výsledky krevních testů ukazující na problémy s játry (*alaninaminotransferáza, aspartátaminotransferáza a gamaglutamyltransferáza*)

- bolest kloubů
- bolest zad
- pocit únavy (*vyčerpanost*)

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- další problémy související s očima, včetně:
 - zvýšená tvorba slz (*lakrimace*)
 - dvojité vidění (*diplopie*)
 - svědění očí (*pruritus*)
 - nepříjemné pocity v oku
 - poškození očí, s možností infekce (*vřed rohovky*)
 - problémy se zrakem.
- infekce částí těla, kde se shromažďuje a kterými se odvádí moč (*infekce močových cest*)
- zánět dýchacích cest v plicích (*bronchitida*)
- nízký počet bílých krvinek v krvi, které pomáhají v boji proti infekcím (*leukopenie*)
- nízké hladiny bílých krvinek s horečkou (*febrilní neutropenie*)
- nízké hladiny proteinů zvaných „imunoglobuliny“ v krvi, které pomáhají bojovat proti infekcím (*hypogamaglobulinémie*)
- snížená chuť k jídlu
- problémy s dýcháním (*dušnost*)
- zvracení
- vyrážka
- abnormální hladiny kreatinfosfokinázy v krvi
- zpeněná, pěnivá nebo bublinkovitá moč, která ukazuje na vysokou hladinu bílkovin v moči (*albuminurie*)
- slabost (*astenie*).

Méně časté mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- recidiva infekce hepatitidy B, pokud jste ji v minulosti prodělal(a)
 - ➔ **Přečtěte si informace** v části „Pokud máte nebo jste v minulosti měl(a) hepatitidu B“ v bodě 2 této příbalové informace.
- dušnost, bolesti na hrudi a kašel v důsledku zánětu plic (*pneumonitida*)
 - ➔ **Přečtěte si informace** v části „Zánět plic“ v bodě 2 této příbalové informace.

Další hlášené nežádoucí účinky (četnost není známa):

- snížená citlivost (*hypestézie*) oční rohovky (průhledná vrstva přední části oka, která kryje zornici a duhovku).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Blenrep uchovávat

Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra jsou odpovědní za uchovávání tohoto přípravku a za správnou likvidaci nepoužitého přípravku. Následující informace jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabici za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Rekonstituovaný roztok lze skladovat po dobu až 4 hodin při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) nebo v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu až 4 hodin. Chraňte před mrazem.

Naředěný roztok lze před podáním uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu až 24 hodin. Chraňte před mrazem. Pokud je zředěný roztok uchováván v chladničce, nechte jej před podáním dosáhnout pokojové teploty. Naředěný infuzní roztok může být uchováván při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) po dobu maximálně 6 hodin.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zdravotnický pracovník zlikviduje přípravky, které už nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Blenrep obsahuje

Léčivou látkou je belantamab mafodotin. Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 70 mg, resp. 100 mg belantamabu mafodotinu. Roztok po rekonstituci obsahuje 50 mg belantamabu mafodotinu v 1 ml.

Dalšími složkami jsou dihydrát natrium-citrátu, monohydrát kyseliny citronové (E 330), dihydrát trehalosy, dihydrát dinatrium-edetátu a polysorbát 80 (E 433) (viz bod 2 „Přípravek Blenrep obsahuje polysorbát a sodík“).

Jak přípravek Blenrep vypadá a co obsahuje toto balení

Blenrep 70 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok a Blenrep 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok se dodávají jako bílý až žlutý prášek ve skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou a plastovým snímatelným uzávěrem. Jedna krabice obsahuje jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR.}>

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Podrobný návod pro zacházení s přípravkem, rekonstituci a podávání

Obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku se mají jasně uvést v záznamech pacienta.

Při manipulaci s přípravkem Blenrep a jeho přípravě je nutné zachovávat opatrnost. Dodržujte správné postupy při manipulaci s protinádorovými léčivými přípravky a jejich likvidaci.

Příprava infuzního roztoku

Přípravek Blenrep je cytotoxický protinádorový léčivý přípravek. Při manipulaci je třeba dodržovat správný postup. K rekonstituci a ředění dávkovacího roztoku použijte aseptickou techniku.

Dávku (v mg), celkový objem (v ml) potřebného roztoku a počet potřebných injekčních lahviček vypočítejte podle aktuální tělesné hmotnosti pacienta (kg).

Rekonstituce

1. Injekční lahvičku/lahvičky s přípravkem Blenrep vyjměte z chladničky a nechte stát po dobu přibližně 10 minut, dokud nebude mít pokojovou teplotu.
2. Rekonstituci jedné injekční lahvičky se **70 mg** prášku s **1,4 ml** sterilní vody pro injekci dosáhnete koncentrace 50 mg/ml. Injekční lahvičkou jemně zakružte, čímž napomůžete

rozpuštění. Neprotřepávejte.

Rekonstitucí jedné injekční lahvičky se **100 mg** prášku s **2 ml** sterilní vody pro injekci dosáhnete koncentrace 50 mg/ml. Injekční lahvičkou jemně zakružte, čímž napomůžete rozpuštění. Neprotřepávejte.

3. Rekonstituovaný roztok vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje částice a zda není neobvykle zabarven. Rekonstituovaný roztok musí být čirá až opalizující, bezbarvá až žlutohnědá kapalina. Pokud pozorujete jiné cizorodé částice než průsvitné až bílé bílkovinné částice, rekonstituovaný roztok zlikvidujte.

Pokyny k ředění pro intravenózní podání

1. Z každé injekční lahvičky odeberte potřebný objem pro vypočítanou dávku.
2. Do infuzního vaku obsahujícího 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) přidejte potřebné množství přípravku Blenrep. Jemným převrácením zředěný roztok promíchejte. Konečná koncentrace zředěného roztoku má být v rozmezí 0,2 mg/ml až 2 mg/ml. Neprotřepávejte.
3. Veškerý nepoužitý rekonstituovaný roztok přípravku Blenrep, který zůstal v injekční lahvičce, zlikvidujte.

Pokud není zředěný roztok použit okamžitě, může být před podáním uchováván v chladničce (2 °C až 8 °C) po dobu až 24 hodin. Pokud byl zředěný roztok uchováván v chladničce, musí před podáním dosáhnout pokojové teploty. Zředěný roztok lze uchovávat při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) nejdéle po dobu 6 hodin (včetně doby podávání infuze).

Pokyny pro podávání

1. Zředěný roztok podávejte pouze intravenózní infuzí po dobu přibližně 30 minut pomocí infuzního setu vyrobeného z polyvinylchloridu nebo polyolefinu. V případech, kdy může doba podávání přesáhnout 30 minut, nepřekračujte přípustnou dobu 6 hodin používání, včetně přípravy i podání dávky.
2. Filtrace zředěného roztoku není nutná. Pokud je však zředěný roztok filtrován, doporučuje se 0,2µm nebo 0,22µm filtr na bázi polyethersulfonu (PES).

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.