

LISA I

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

*Ravimil on müügiluba lõppenud*

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BLNREP 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 100 mg belantamabmafodotiini.

Pärast lahustamist sisaldab lahus 50 mg/ml belantamabmafodotiini.

Belantamabmafodotiin on antikeha-ravimi konjugaat, mis sisaldab belantamabi, humaniseeritud afükosüleeritud monoklonaalset IgG1k-tüüpi antikeha B-rakkude ellujäämisvalkude antigeeni (*B cell maturation antigen*, BCMA) vastu. Ravimit valmistatakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil imetaja (Hiina hamstri munasarja) rakuliinis ja konjugeeritakse maleimidokaproülmonometüürlauristatiin F-iga (mcMMAF).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber (kontsentradi pulber).

Lüofiliseeritud valge kuni kollane pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

BLNREP monoterapiana on näidustatud hulgimüeloomi raviks täiskasvanutel, keda on varem ravitud vähemalt nelja raviskeemiga ja kelle haigus ei allu ravile vähemalt ühe proteasoomi inhibiitoriga, ühe immunomodulaatoriga ja anti-CD38 monoklonaalsete antikehadega ning kelle haigus on viimase ravi ajal progresseerunud.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi BLNREP-iga peavad alustama ja jälgima hulgimüeloomi ravis kogenud arstid.

#### Soovitatav toetav ravi

Silmaarst peab patsiendile enne ravi alustamist ja enne järgnevat kolme ravikuuri ning kliinilise näidustuse olemasolul ravi ajal tegema silmauuringud (sh nägemisteravuse ja pilulambiuuringud) (vt lõik 4.4).

Arst peab sarvkesta sümptomite vähendamiseks soovutama patsiendile säilitusainevabade kunstpisarate kasutamist esimesel infusioonipäeval vähemalt neli korda ööpäevas ja sellega jätkamist ravi lõpuni (vt lõik 4.4).

Kuiva silma sümptomite tekkel võib mõelda silmaarsti soovitude kohasele lisaravile.

## Annustamine

Soovitatav BLENREP-i annus on 2,5 mg/kg manustatuna intravenoosse infusioonina üks kord iga 3 nädalala järel.

Soovitatav on ravi jätkamine haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni (vt lõik 4.4).

## Annuse muutmine

Tabelis 1 on esitatud soovitud annuse kohandamiseks sarvkesta kõrvaltoimete tekkel. Tabelis 2 on esitatud soovitud annuse kohandamiseks teiste kõrvaltoimete tekkel.

### *Sarvkesta kõrvaltoimete käsitus*

Sarvkesta kõrvaltoimeks võivad olla silma uuringul tuvastatud sümptomid ja/või nägemisteravuse muutused (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Raviarst peab enne annuse määramist patsiendi silmauuringu vastuse üle vaatama ja määrama BLENREPi annuse vastavalt uuringu vastuses kirjeldatud rohkem haaratud silma kahjustuse raskusastmele, sest mõlemad silmad ei pruugi olla kahjustatud sarnasel määral (tabel 1).

Silmauuringu ajal peab silmaarst hindama järgnevat.

- Sarvkesta uuringu leid (leiud) ja parima korrigeeritud nägemisteravuse halvenemine.
- Parima korrigeeritud nägemisteravuse halvenemise korral tuleb määrata seos sarvkesta uuringu leiu ja BLENREP-i vahel.
- Raviarstile tuleb teatada uuringul tuvastatud kõrgeim raskusaste ja parima korrigeeritud nägemisteravuse vastus.

**Tabel 1. Annuse muutmine sarvkesta kõrvaltoimete korral**

<b>Rühm<sup>a</sup></b>	<b>Silmauuringu leid</b>	<b>Soovitatav annuse muutmine</b>
<b>Kerge</b>	<i>Sarvkesta uuringu leid (leiud)</i> Kerge pindmine keratopaatia <sup>b</sup> <i>Parima korrigeeritud nägemisteravuse muutus</i> Halvenemine Snelleni nägemisteravuse tabeli 1 rea võrra võrreldes algväärtusega	Jätkake ravi kasutatava annusega.
<b>Mõõdukas</b>	<i>Sarvkesta uuringu leid (leiud)</i> Mõõdukas pindmine keratopaatia <sup>c</sup> <i>Parima korrigeeritud nägemisteravuse muutus</i> Halvenemine tabeli 2...3 rea võrra võrreldes algväärtusega (ja nägemisteravus Snelleni tabelis mitte halvem kui 20/200)	Peatage ravi uuringutulemuste ja parima korrigeeritud nägemisteravuse väärtuse kerge raskusastme või sellest parema tulemuse saavutamiseni. Mõelge ravi jätkamisele vähendatud annusega 1,9 mg/kg.
<b>Raske</b>	<i>Sarvkesta uuringu leid (leiud)</i> Raske pindmine keratopaatia <sup>d</sup> Sarvkesta epiteeli defekt <sup>e</sup> <i>Parima korrigeeritud nägemisteravuse muutus</i> Langus rohkem kui 3 rea võrra Snelleni nägemisteravuse tabeli põhjal	Peatage ravi uuringutulemuste ja parima korrigeeritud nägemisteravuse väärtusekerge raskusastme või sellest parema tulemuse saavutamiseni. Kui tulemused vaatamata adekvaatsele käsitlusele halvenevad, mõelge ravi lõpetamisele.

- <sup>a</sup> Raskusaste on määratud tugevamini haaratud silma sümptomitega, sest mõlemad silmad ei pruugi olla ühtmoodi haaratud.
- <sup>b</sup> Kerge pindmine keratopaatia (dokumenteeritud halvenemine võrreldes algse leiuga), sümptomitega või ilma.
- <sup>c</sup> Mõõdukas pindmine keratopaatia ebaühtlaste mikrotsüstilaadsete deposiitidega või ilma, (perifeerne) subepiteliaalne hägustumine või uus perifeerne stromaalne läbipaistmatus.
- <sup>d</sup> Raske pindmine keratopaatia sarvkesta tsentraalse haaratusega ebaühtlaste mikrotsüstilaadsete deposiitidega või ilma, (tsentraalne) subepiteliaalne hägustumine või uus tsentraalne stromaalne läbipaistmatus.
- <sup>e</sup> Sarvkesta defekt võib viia sarvkesta haavandite tekkeni. Need vajavad kohe ravi silmaarsti juures vastavalt kliinilistele näidustustele.

**Tabel 2. Annuse muutmine muude kõrvaltoimete korral**

Kõrvaltoime	Raskusaste	Soovitav annuse muutmine
Trombotsütopeenia (vt lõik 4.4.)	2. kuni 3. aste Trombotsüütide arv 25 000...75 000 mikroliitris	Mõelge BLENREP-i manustamise katkestamisele ja/või BLENREP-i annuse vähendamisele 1,9 mg/kg.
	4. aste Trombotsüütide arv alla 25 000 mikroliitris	Katkestage BLENREP-i manustamine, kuni trombotsüütide arv suureneb 3. astme trombotsütopeeniani või on sellest suurem. Mõelge ravi jätkamisele vähendatud annusega 1,9 mg/kg.
Infusiooniga seotud reaktsioonid (vt lõik 4.4.)	2. aste (mõõdukas)	Katkestage infusioon ja rakendage toetavat ravi. Sümptomite lahenemisel jätkake vähemalt 50% aeglasema infusioonikiirusega.
	3. või 4. aste (raske)	Katkestage infusioon ja rakendage toetavat ravi. Sümptomite lahenemisel jätkake vähemalt 50% väiksema infusioonikiirusega. Anafülaktilise või eluohtliku infusioonireaktsiooni tekkel lõpetage püsivalt ravimi manustamine ja rakendage vastavat ravi.

Kõrvaltoimete raskusaste määrati riikliku vähiinstituudi ühtsete kõrvaltoimete terminoloogia kriteeriumite (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) järgi.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada (vt lõik 5.2).

##### *Neerukahjustus*

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel (eGFR  $\geq$  30 ml/min) ei ole vaja annust kohandada. Raske neerupuudlikkusega patsientidel ei ole annuse soovitamiseks piisavalt andmeid (vt lõik 5.2).

##### *Maksakahjustus*

Kerge või keskmise maksakahjustusega (bilirubiin  $\leq$  1,5  $\times$  normi ülempiiri [*upper limit of normal*, (ULN) või normi ülempiiri ületav aspartaadi transferaas, ASAT] patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Annuse soovitamiseks keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidele on andmed piiratud ja raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

##### *Kehakaal*

BLENREP-i ei ole uuritud patsientidel, kelle kehakaal  $<$  40 kg või  $>$  130 kg (vt lõik 5.2).

### *Lapsed*

BLNREP-i ohutust ja tõhusust lastel ning alla 18-aastastel noorukitel ei ole hinnatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

BLNREP on ette nähtud intravenoosseks manustamiseks.

Enne intravenoosse infusioonina manustamist peab tervishoiutöötaja BLNREP-i manustamiskõlblikuks muutma ja lahjendama. BLNREP-i infusioon peab kestma vähemalt 30 minutit (vt lõik 6.6).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

#### Sarvkesta kõrvaltoimed

BLNREP-i kasutamisel on teatatud sarvkesta kõrvaltoimetest. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid keratopaatia või mikrotsüstilaadsed epiteeli muutused sarvkesta epiteelis (leitavad silmauurungul) koos nägemisteravuse muutustega, nägemise hägustumisega ja kuiva silma sümptomitega või ilma. Patsientidel, kellel olid ananmeesis kuiva silma sümptomid, tekkisid suurema tõenäosusega sarvkesta epiteeli muutused. Nägemisteravuse muutused võivad tekitada probleeme auto juhtimisel või masinatega töötamisel (vt lõik 4.7).

Silma uuringud, sh nägemisteravuse ja pilulambi uuringud, tuleb teha enne ravi alustamist, enne kolme järgnevat ravikuuri ja kliinilisel näidustusel ravi ajal. Patsientidele tuleb soovitada ravi ajal säilitusaineabade kunstpisarate manustamist vähemalt neli korda ööpäevas (vt lõik 4.2). Patsiendid peavad vältima kontaktläätsede kasutamist ravi lõppemiseni.

Patsiendid, kellel tekib keratopaatia nägemisteravuse halvenemisega või ilma, võivad vajada annuse kohandamist (edasilükkamist ja/või vähendamist) või ravi lõpetamist sõltuvalt leiu raskusest (vt tabel 1).

Teatatud on muutustest sarvkesta subbasaalses närvipõimikus (nt närvikiu fragmentatsioon ja närvikiudude kaotus), mis põhjustab sarvkesta hüpesteesiat, ja sarvkesta haavandi juhtudest (haavanduv ja infektsioosne keratiit) (vt lõik 4.8). Sarvkesta haavandid vajavad kohe ravi silmaarsti juures vastavalt kliinilistele näidustustele. Ravi BLNREP-iga tuleb katkestada sarvkesta haavandi paranemiseni (vt tabel 1).

#### Trombotsütopeenia

Uuringus 205678 teatati sageli trombotsütopeenia juhtudest (trombotsütopeenia ja trombotsüütide arvu vähenemine). Trombotsütopeenia võib põhjustada rasket veritsust, sh seedetrakti ja intrakraniaalset verejooksu.

Enne ravi alustamist tuleb teha täisvere analüüs ja seda tuleb kliinilise näidustuse kohaselt ravi ajal korrata. Patsiendid, kellel tekib 3. või 4. astme trombotsütopeenia või kes saavad antikoagulantravi, võivad vajada sagedamat jälgimist. Neil tuleb vajadusel annuse manustamine edasi lükata või kasutada

vähendatud annust (vt tabel 2). Toetavat ravi (st trombotsüütide ülekanne) tuleb rakendada tavapraktika kohaselt.

### Infusiooniga seotud reaktsioonid

BLNREP-i kasutamisel on teatatud infusiooniga seotud reaktsioonidest. Enamik infusiooniga seotud reaktsioonidest olid 1. kuni 2. astme reaktsioonid, mis lahenesid samal päeval (vt lõik 4.8). Kui 2. astme või raskem infusiooniga seotud reaktsioon tekib manustamise ajal, aeglustage infusiooni kiirust või lõpetage infusioon vastavalt sümptomite tõsidusele. Rakendage vastavat ravi ja kui patsiendi seisund on stabiilne, alustage infusiooni aeglasema kiirusega. 2. astme või raskema infusiooniga seotud reaktsiooni tekkel tehke enne järgmisi infusioone premedikatsioon (vt tabelit 2).

### Pneumoniit

Spontaansete teatiste põhjal ja nimelistes patsiendiprogrammides on BLNREP'i kasutamisel täheldatud pneumoniidi juhtusid, sealhulgas surmlõppega juhtusid. Uute või halvenevate ebaselge põhjusega pulmonaalsete sümptomitega (nt köha, hingeldus) patsiente tuleb uurida, et välistada võimalik pneumoniit. 3. või suurema astme pneumoniidi kahtluse korral tuleb ravi BLNREP'iga lõpetada. Kui 3. või suurema astme pneumoniit leiab kinnitust, tuleb alustada sobivat ravi. Ravi BLNREP'iga tohib uuesti alustada ainult pärast kasu ja riski hindamist.

### Abiained

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 100 mg annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Ametlikke ravimi koostoime uuringuid ei ole belantamabmafodotiiniga läbi viidud. Olemasolevate *in vitro* ja kliiniliste andmete põhjal on belantamabmafodotiini farmakokineetiliste või farmakodünaamiliste koostoimete tekkerisk teiste ravimitega väike (vt lõik 5.2).

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Viljakas eas naised / rasestumisvastased meetmed meestel ja naistel

#### *Naised*

Enne ravi alustamist BLNREP-iga tuleb veenduda, et viljakas eas naine ei ole rase.

Viljakas eas naised peavad ravi ajal BLNREP-iga ja 4 kuud pärast viimase annuse manustamist kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

#### *Mehed*

Viljakas eas naiste partnerid peavad ravi ajal BLNREP-iga ja 6 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama tõhusaid eostamisvastaseid vahendeid.

### Rasedus

BLNREP-i kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Põhinedes tsütotoksilise komponendi monometüülauristatiin F-i (MMAF) toimemehhanismil, võib raseduse ajal manustatud belantamabmafodotiin põhjustada embrüofetaalseid kahjustusi (vt lõik 5.3). Inimese immunoglobuliin G (IgG) läbib platsenta, seega võib belantamabmafodotiin jõuda emalt areneva looten (vt lõik 5.3).

BLNREP-i ei tohi kasutada raseduse ajal, kui ravist saadav võimalik kasu emale ei kaalu üles võimalikke riske lootele. Kui rase vajab ravi, tuleb teda selgelt teavitada võimalikust riskist lootele.

### Imetamine

Ei ole teada, kas belantamabmafodotiin eritub inimese rinnapiima. Immunoglobuliin G (IgG) on väikestes kogustes leitav inimese rinnapiimast. Belantamabmafodotiin on humaniseeritud IgG monoklonaalne antikeha ja oma toimemehhanismi tõttu võib ta põhjustada rinnapiima saavatel lastel tõsiseid kõrvaltoimeid. Naistele tuleb soovitada lõpetada rinnaga toitmine enne ravi alustamist BLENREP-iga ja kolmeks kuuks pärast viimase annuse manustamist.

### Fertiilsus

Loomkatsete tulemusena ning toimemehhanismi tõttu võib belantamabmafodotiin halvendada viljakas eas meeste ja naiste viljakust (vt lõik 5.3).

Seetõttu tuleb tulevikus lapsi saada soovivaid viljakas eas naisi nõustada enne ravi alustamist ja pakkuda neile enne ravi munarakkude külmutamise võimalust. Seda ravimit saavatele meestele tuleb soovitada enne ravi alustamist spermatooside külmutamist ja säilitamist.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

BLNREP mõjutab mõeldukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet (vt lõigud 4.4 ja 4.8).Patsientidele tuleb öelda, et nad oleksid autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel ettevaatlikud, sest BLENREP võib mõjutada nende nägemist.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofili kokkuvõte

BLNREP'i ohutust hinnati 95 patsiendil, kellele uuringus 205678 manustati 2,5 mg/kg BLENREP-i. Kõige sagedamad kõrvaltoimed ( $\geq 30\%$ ) olid keratopaatia (71%) ja trombotsütopeeniat (38%). Kõige sagedamini teatatud tõsiste kõrvaltoimete hulka kuulusid pneumoonia (7%), püreksia (7%) ja infusiooniga seotud reaktsioonid (3%). Püsivalt lõpetati ravi 9%-l BLENREP-i saanud patsientidest, 3%-l silma kõrvaltoimete tõttu.

### Kõrvaltoimete loend tabelina

Tabelis 3 loetletakse kokkuvõtvalt reaktsioonid, mis tekkisid patsientidel, kellele manustati 2,5 mg/kg BLENREP-i üks kord kolme nädala tagant.

Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras, kui see on asjakohane.

**Tabel 3. BLENREP-iga ravitud hulgimüeloomiga patsientidel kirjeldatud kõrvaltoimed.**

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed <sup>a</sup>	Sagedus	Esinemissagedus (%)	
			Mis tahes aste	3. kuni 4. aste
Infektsioonid ja infestatsioonid	Pneumoonia <sup>b</sup>	Väga sage	11	7
	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Sage	9	0
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeeniat <sup>c</sup>	Väga sage	38	22
	Aneemia		27	21

	Lümfopeenia <sup>d</sup>		20	17
	Leukopeenia <sup>e</sup>		17	6
	Neutropeenia <sup>f</sup>		15	11
Silma kahjustused	Keratopaatia <sup>g</sup>	Väga sage	71	31
	Nägemise hägustumine <sup>h</sup>		25	4
	Kuiva silma teke <sup>i</sup>		15	1
	Valguskartus	Sage	4	0
	Silmaärritus		3	0
	Haavandiline keratiit	Aeg-ajalt	1	1
	Nakkuslik keratiit		1	1
	Sarvkesta hüpesteesia <sup>j</sup>	Teadmata	NA	NA
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Pneumoniit	Teadmata	NA	NA
Seedetrakti häired	Iiveldus	Väga sage	25	0
	Kõhulahtisus		13	1
	Oksendamise	Sage	7	2
Neerude ja kuseteede häired	Albuminuuria <sup>l</sup>	Sage	2	1
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Väga sage	23	4
	Väsimus		16	2
Uuringud	Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage	21	2
	Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine		11	3
	Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	5	2
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Infusiooniga seotud reaktsioonid <sup>k</sup>	Väga sage	21	3

NA = ei kohaldata

<sup>a</sup>Kõrvaltoimed on kodeeritud MedDRA põhjal ja nende raskusaste on määratud CTCAE v4.03 järgi.

<sup>b</sup>Sh pneumoonia ja *herpes simplex*'i pneumoonia

<sup>c</sup>Sh trombotsütopeenia ja vähenenud trombotsüütide arv.

<sup>d</sup>Sh lümfopeenia ja vähenenud lümfotsüütide arv.

<sup>e</sup>Sh leukopeenia ja vähenenud leukotsüütide arv.

<sup>f</sup>Sh neutropeenia ja vähenenud neutrofiilide arv.

<sup>g</sup> Põhineb silmauuringul, seda iseloomustavad sarvkesta epiteeli muutused koos sümptomitega või ilma.

<sup>h</sup>Sh kahelmägemine, hägune nägemine, nägemisteravuse vähenemine ja nägemise halvenemine.

<sup>i</sup>Sh kuiv silm, ebamugavustunne silmas ja silma sügelus.

<sup>j</sup>Eelistermin on silma hüpesteesia.

<sup>k</sup>Sh sündmused, mida uurija seostas infusiooniga. Infusioonireaktsioonide hulka võivad kuuluda, kuid mitte ainult, palavik, külmavärinad, kõhulahtisus, iiveldus, asteenia, hüpertensioon, letargia, tahhükardia.

<sup>l</sup> Tuvastatud patsientidel kogu BLENREP'i kliinilise programmi käigus, sealhulgas uuringus 205678. Esinemissagedus põhineb programmiülesel ravimikasutusel.

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### Sarvkesta kõrvaltoimed

Sarvkesta kõrvaltoimeid hinnati uuringu 205678 ohutusvalimis (n = 218), kuhu kuulusid patsiendid, kellele manustati 2,5 mg/kg (n = 95). Silmaprobleemid esinesid 74%-l patsientidest ja kõige sagedamad kõrvaltoimed olid keratopaatia või mikrotsüstilaadsed sarvkesta epiteeli muutused (leitud silmauuringul, sümptomitega või ilma) (71%), nägemise hägustumine (25%) ja kuiva silma sümptomid (15%). Nägemise halvenemist (Snelleni nägemisteravus halvem kui 20/50) paremini nägevas silmas kirjeldati 18%-l ja märgatavat nägemise kadu (20/200 või halvem) paremini nägevas silmas 1%-l belantamabmafodotiiniga ravitud patsientidest.

Mediaanne aeg 2. astme või raskema sarvkestaleiu tekkeni (parim korrigeeritud nägemisteravus või keratopaatia silma uuringul) oli 36 päeva (vahemik: 19...143 päeva). Mediaanne aeg sellise sarvkestaleiu lahenemiseni oli 91 päeva (vahemik 21...201 päeva).

Sarvkestaleiu (keratopaatia) tõttu lükati annust edasi 47%-l patsientidest ja vähendati annust 27%-l patsientidest. Kolm protsenti patsientidest katkestas ravi silmaprobleemide tõttu.

#### Infusiooniga seotud reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes oli infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus 2,5 mg/kg belantamabmafodotiini kasutamisel 21% ja enamik neist (90%) tekkis esimese infusiooni ajal. Enamik infusiooniga seotud reaktsioonidest olid 1. astme (6%) ja 2. astme (12%) reaktsioonid, 3% olid 3. raskusastmega. Raskeid infusiooniga seotud reaktsioone oli 4% ning nende sümptomiteks olid palavik ja letargia. Mediaanne aeg esmakordse infusiooniga seotud reaktsiooni alguseni ja mediaannekestus oli 1 päev. Üks patsient (1%) lõpetas ravi infusiooniga seotud reaktsioonide tõttu, tal tekkisid esimesel ja teisel infusioonil 3. astme reaktsioonid. 4. ja 5. astme infusiooniga seotud reaktsioonidest ei teatatud.

#### Trombotsütopeenia

Trombotsütopeenilised episoodid (trombotsütopeenia ja vähenenud trombotsüütide arv) tekkisid 38%-l 2,5 mg/kg belantamabmafodotiini saanud patsientidest. 2. astme trombotsütopeenia tekkis 3%-l, 3. astme 9%-l ja 4. astme trombotsütopeenia 13%-l patsientidest. 3. astme veritsus tekkis 2% patsientidest, 4. ja 5. raskusastmega episoodide ei kirjeldatud.

#### Infektsioonid

Ülemiste hingamisteede infektsioonidest teatati belantamabmafodotiini kliinilise programmi jooksul sageli ning need olid enamasti kerged kuni mõõdukad (1. kuni 3. aste) ning tekkisid 9%-l 2,5 mg/kg belantamabmafodotiini saanud patsientidest. Raskeid ülemiste hingamisteede infektsioone kõrvalnähtudena ei kirjeldatud.

Pneumoonia oli kõige sagedam infektsioon, seda kirjeldati 11%-l 2,5 mg/kg belantamabmafodotiini saanud patsientidest. Samuti oli pneumoonia kõige sagedam tõsine kõrvalnäht, millest teatati 7%-l patsientidest. Infektsioonid, mis lõppesid letaalselt, olid põhiliselt seotud pneumooniaga (1%).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Kliinilistes uuringutes ei ole üleannustamist kirjeldatud.

Belantamabmafodotiini üleannustamise jaoks puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida kõrvalnähtude või sümptomite suhtes ja alustada kohe sobiva toetava raviga.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, monoklonaalsed antikehad ja ravimite-antikehade konjugaadid, ATC kood: L01FX15

#### Toimemehhanism

Belantamabmafodotiin on tsütotoksilise aine maleimidokaprüülaauristatiin F-ga (mcMMAF) konjugeeritud humaniseeritud IgG1 $\kappa$  monoklonaalne antikeha. Belantamabmafodotiin seondub raku pinna BCMA-ga ja see internaliseeritakse kiiresti. Kasvajarakku jõudes tsütotoksiline aine vabaneb ning kutsub mikrotoobulite võrgustiku moodustumist inhibeerides esile rakutsükli seiskumise ja apoptoosi. Antikeha suurendab immuunefektorrakkude kaasamist ja aktivatsiooni, surmates kasvajakke antikehast sõltuva rakulise tsütotoksilisuse ning fagotsütoosi kaudu. Belantamabmafodotiini indutseeritud apoptoosiga kaasnevad immunogeense rakusurma markerid, mis võivad omakorda kaasa aidata kasvajakude vastase omandatud immuunvastuse tekkele.

#### Farmakodünaamilised toimed

##### *Südame elektrofüsioloogia*

Kokkupuuteaegse QTc analüüsi andmetel puudus belantamabmafodotiinil soovitatava 2,5 mg/kg annuse üks kord iga 3 nädala tagant manustamisel oluline QTc-d pikendav (> 10 ms) toime.

##### Immunogeensus

Hulgimüeloomiga patsientide kliinilises uuringus oli vähem kui 1%-l belantamabmafodotiiniga ravitud patsientidest (2/274) belantamabmafodotiinivastased antikehad positiivsed. Ühel kahest patsiendist oli belantamabmafodotiini neutraliseerivate antikehade test positiivne.

##### Kliiniline efektiivsus

Uuring 205678 oli avatud kahe rühmaga 2. faasi mitmekeskuseline uuring, kus hinnati belantamabmafodotiini monoteeraapiat hulgimüeloomiga patsientidel, kellel pärast vähemalt kolme eelnevat ravikuuri oli tekkinud retsidiiv ja kelle haigus ei allunud ravile immunomoduleeriva preparaadiga, proteasoomi inhibitoriga ega mono- või kombinatsioonravile CD38 vastase antikehaga. Patsiendid kaasati uuringusse, kui neil olid siiratud autoloogsed tüvirakud või nad ei olnud siirdamiseks sobivad ning neil oli rahvusvahelise müeloomi töörühma (*International Myeloma Working Group*, IMWG) kriteeriumite alusel mõõdetav haigus.

Patsiendid randomeeriti saama 2,5 mg/kg (N = 97) või 3,4 mg/kg (N = 99) belantamabmafodotiini intravenoosse infusioonina iga 3 nädala tagant kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni (vt tabel 4).

Järgnevalt esitatud andmed pärinevad 2,5 mg/kg kohordilt, kellele manustati üldisel kasulikkuse ja riski hinnangu põhinev soovitatav annus (vt lõik 4.2).

**Tabel 4. Algsed demograafilised andmed ja haiguse tunnused**

Algväärtused		2,5 mg/kg (N = 97)
Vanus	Mediaan (vahemik)	65,0 (39...85)
	Kvartiilide vahemik	60...70
Sugu	Mees	51 (53%)
	Naine	46 (47%)
ECOG algväärtus	0/1	33%, 50%,
	2	17%

ISS-i staadium sõelumisel	II III	33 (34%) 42 (43%)
Tsütogeneetiline risk	Suur risk*	26 (27%)
Eelnevate liinide arv	Mediaan Vahemik	7 (3...21)
Kokkupuuteaeg	Mediaan Vahemik	9 nädalat (2...75)
Ravitsükliite arv	Mediaan Vahemik	3 (1...17)

ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group Performace Status*; ECOG sooritusvõime staatus

ISS = *International Staging System*; staadiumi määramise süsteem

\*Suure riski tsütogeneetilised faktorid [positiivne t (4; 14), t (14; 16) ja 17p13del]

Esmane tulemusnäitaja oli üldise ravivastuse määr hinnatuna sõltumatu komitee poolt IMWG ühtsete hulgemüeloomi ravivastuse kriteeriumite järgi. Tabelist 5 leiate uuringu 205678 tulemused.

**Tabel 5. BLENREP-i efektiivsus hulgemüeloomiga patsientidel uuringus 205678**

Kliiniline ravivastus	2,5 mg/kg (N = 97)
Üldine ravivastuse määr (ORR), % (97,5% CI)	32% (22, 44)
Rangelt täielik ravivastus (sCR), n (%)	2 (2%)
Täielik ravivastus (CR), n (%)	5 (5%)
Väga hea osaline ravivastus (VGPR), n (%)	11 (11%)
Osaline ravivastus (PR), n (%)	13 (13%)
Kliinilise kasu määr (CBR)*, % (95% CI)	36% (26,6; 46,5)
Ravivastuse kestuse mediaan kuudes (95% CI)	11 (4,2 kuni mitte saavutatud)
Ravivastuse püsimise tõenäosus 12. kuul (95% CI)	0,50 (0,29; 0,68)
Mediaanne aeg kuudes ravivastuse saavutamiseni (95% CI)	1,5 (1,0; 2,1)
Mediaanne aeg kuudes parima ravivastuseni (95% CI)	2,2 (1,5; 3,6)
Üldine elulemus, mediaan kuudes (95% CI)	13,7 (9,9 kuni ei saavutatud)
Elulemuse tõenäosus 12. kuul (95% CI)	0,57 (0,46; 0,66)

\*CBR: sCR + CR + VGPR + PR + minimaalne ravivastus

## Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama BLENREP-iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hulgemüeloomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Belantamabmafodotiini maksimaalne kontsentratsioon saavutati infusiooni lõpus või veidi pärast seda ning cys-mcMMAF-i tippkontsentratsioon saavutati ligikaudu 24 tundi pärast annuse manustamist. Belantamabmafodotiini kontsentratsioonide  $C_{max}$  ja  $AUC_{(0-tau)}$  geomeetriselised keskmised oli vastavalt

43 mkg/ml ja 4,666 µg·h/ml. Cys-mcMMAF-i kontsentratsioonide  $C_{max}$  ja  $AUC_{(0-168h)}$  geomeetrised keskmised olid vastavalt 0,90 ng/ml ja 84 ng·h/ml.

### Jaotumine

Belantamabmafodotiini keskmine jaotusruumala tasakaalutingimustes oli 10,8 l.

### Biotransformatsioon

Belantamabmafodotiini monoklonaalse antikeha komponent peaks proteolüütiliste ensüümide toimel muutuma väikesteks peptiidideks ja üksikuteks aminohapeteks. Cys-mcMMAF-i metaboolne kliirens on inimese maksa S9 fraktsiooni inkubatsiooni uuringutes piiratud.

### Koostoimed

*In vitro* uuringutest on teada, et cys-mcMMAF on orgaanilise anioone transportiva polüpeptiidi (OATP)1B1 ja OATP1B3, multiresistentsusega seotud proteiinide (MRP)1, MRP2, MRP3, sapisoolade eksportpumba (BSEP) substraadiks ja P-glükoproteiini (P-gp) võimalikuks substraadiks.

### Eritumine

Belantamabmafodotiini eritumine on aeglane – totaalne plasmakliirens on 0,92 l ööpäevas ja terminaalfaasi poolväärtusaeg 12 päeva. Ajas vähenes kliirens 28% 0,67 l-ni ööpäevas eritumise poolväärtusajaga 14 päeva. Annuste eelne cys-mcMMAF-i kontsentratsioon oli tavaliselt alla määramispiiri (0,05 ng/ml).

Loomkatses eritus ligikaudu 83% radioaktiivse märgistusega cys-mcMMAF annusest väljaheitega, uriiniga eritumine (ligikaudu 13%) oli vähene. Inimese uriinis oli leitav intaktne cys-mcMMAF, muid MMAF-iga seotud metaboliite ei tuvastatud.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Belantamabmafodotiini farmakokineetika on proportsionaalne annustega kogu soovitatavate annuste vahemikus koos kliirensi vähenemisega ajas.

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad patsiendid (≥ 65-aastased)*

Vormikohaseid uuringuid ei ole eakatel patsientidel läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetika analüüsis ei olnud vanus tähtis ühismuutuja.

#### *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vormikohaseid uuringuid läbi viidud. Normaalse neerufunktsiooni ja kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientide populatsiooni farmakokineetika analüüsis ei olnud neerukahjustus tähtis ühismuutuja.

#### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vormikohaseid uuringuid läbi viidud. Normaalse maksafunktsiooni või kerge maksakahjustusega patsientide populatsiooni farmakokineetika analüüsis ei olnud maksakahjustus tähtis ühismuutuja.

#### *Kehakaal*

Populatsiooni farmakokineetika analüüsil oli kehakaal tähtis ühismuutuja. Belantamabmafodotiini  $C_{tau}$  oli eeldatavalt +10% kehakaalu 100 kg (+20% 130 kg) korral ja -10% kehakaalu 55 kg (-20% 40 kg) korral võrreldes tavalise patsiendiga (75 kg).

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

#### Toksikoloogia ja/või farmakoloogia loomadel

Mittekliinilistes uuringutes olid põhilised (otseselt belantamabmafodotiiniga seotud) kõrvalnähud rottidel ja ahvidel  $\geq 1,2$  korda soovitatavast 2,5 mg/kg annusest suuremate annuste korral maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, millega mõnel juhul kaasnes hepatotsellulaarne nekroos vastavalt  $\geq 10$  ja  $\geq 3$  mg/kg manustamisel ning alveolaarsete makrofaagide hulga suurenemine koos eosinofiilse materjaliga kopsudes annuse  $\geq 3$  mg/kg manustamisel (ainult rottidel). Enamik leidudest loomadel oli seotud ravimi tsütotoksilise konjugaadiga; testistes ja kopsudes tekkinud histopatoloogilised muutused ei olnud rottidel pöörduvad.

Rottidel ja küülikutel leiti sarvkesta epiteelirakkude nekroosi ja/või suurenenud mitooside arvu sarvkesta epiteelirakkudes. Küülikutel täheldati sarvkesta strooma põletikku, mis oli seotud pindmise hägususe ja vaskularisatsiooniga. Belantamabmafodotiini sisenemine rakkudesse toimus kogu kehas rakumembraani BCMA retseptorite ekspressioonist sõltumatu mehhanismiga.

#### Kartsinogenees/mutagenees

Belantamabmafodotiin oli inimese lümfotsüütide *in vitro* sõelumisanalüüsis genotoksiline, mis on kooskõlas cys-mcMMAF-i vahendatud aneuploidsust põhjustava mikrotoobulite moodustumist inhibeeriva farmakoloogilise toimega.

Belantamabmafodotiiniga ei ole kartsinogeensuse ega üldtunnustatud genotoksilisuse uuringuid läbi viidud.

#### Reproduktsoonitoksilisus

Loomkatseid, milles hinnatakse belantamabmafodotiini võimalikke toimeid paljunemisele või arengule, ei ole läbi viidud. Aine toimemehhanism on kiiresti jagunevate rakkude surmamine, mis peaks mõjutama areneva embrüo kiiresti jagunevaid rakke. Samuti on olemas pärilike muutuste tekkerisk naissugurakkudes tekkiva aneuploidsuse tulemusena.

Loomadel on täheldatud toimet isas- ja emasloomade reproduktiivorganitele annuste  $\geq 10$  mg/kg kasutamisel, mis ületab kliiniliselt kasutatava annuse umbes neljakordselt. Pärast kolmenädalast annustamist leiti rottide munasarjades luteiniseerunud mitteovuleerunud folliikuleid. Kõrvalnähud isasrottide reproduktiivorganites, mis progresseerusid pärast korduvaid annuseid, olid väljendunud seemnetorukeste degeneratsioon/atroofia, mis üldiselt ei taastunud pärast annustamise lõpetamist.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Naatriumtsitraat  
Sidrunhape  
Trehaloosdihüdraat  
Dinaatriumedetaat  
Polüsorbaat 80

### 6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### 6.3 Kõlblikusaeg

#### Avamata viaal

4 aastat.

#### Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust võib säilitada kuni 4 tundi toatemperatuuril (20 °C kuni 25 °C) või kuni 4 tundi külmkapis (2 °C kuni 8 °C). Mitte lasta külmuda.

#### Lahjendatud lahus

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, võib ravimit säilitada külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 24 tundi. Mitte lasta külmuda. Kui lahust on hoitud külmkapis, laske lahusel enne manustamist soojeneda toatemperatuurini.

Lahjendatud infusioonilahust võib hoida toatemperatuuril (20 °C...25 °C) kuni 6 tundi (sh infusiooniaeg).

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Säilitamistingimusi pärast lahustamist vt lõik 6.3.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 mg pulbrit sisaldav 1. tüüpi klaasviaal, mis on suletud bromobutüülkummist punnkorgi ja alumiiniumümbrisega ning eemaldava plastkattega.

Pakendi suurus: 1 viaal

### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

#### Infusioonilahuse valmistamine

BLNREP on tsütotoksiline kasvajavastane ravim. Järgida tuleb ettenähtud käsitlemisjuhendit. Järgige lahuse valmistamisel ja lahjendamisel aseptilisi nõudeid.

Soovitav BLNREP-i annus on 2,5 mg/kg manustatuna intravenoosse infusioonina üks kord iga 3 nädalala tagant.

Arvutage annus (mg/kg), vajaliku lahuse kogumaht (ml) ja vajalike viaalide arv patsiendi tegeliku kehakaalu järgi (kg).

#### Lahustamine

1. Võtke BLNREP-i viaal(id) külmkapist välja ja laske neil umbes 10 min soojeneda toatemperatuurini.
2. Lahustage kõik viaalid 2 ml süsteveega, tulemusena saate kontsentratsiooniks 50 mg/ml. Keerutage lahustamise soodustamiseks kergelt viaali. Ärge raputage.
3. Ravimit tuleb visuaalselt kontrollida nähtavate osakeste ja värvimuutuste suhtes. Lahjendatud lahus peab olema läbipaistev kuni küütleval, värvitu kollane kuni pruun vedelik. Visake lahustatud ainega viaal ära, kui näete selles muid tahkeid osakesi kui poolläbipaistvad kuni valged valgulised osakesed.

### Lahendusjuhised intravenoosseks kasutamiseks

1. Võtke viaalidest arvatatud annusele vastav kogus ravimit .
2. Viige vajalik kogus BLENREP-i süstelahust 250 ml 0,9% naatriumkloriidi lahusega infusioonikotti. Kallutage lahuse segamiseks kotti õrnalt ühele ja teisele küljele. Lahuse lõplik kontsentratsioon peab olema vahemikus 0,2...2 mg/ml. ÄRGE RAPUTAGE.
3. Hävitage viaali jäänud kasutamata BLENREP-i lahus ära.

Kui te lahust kohe ei kasuta, võib seda enne manustamist säilitada külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 24 tundi. Kui lahust on hoitud külmkapis, laske lahusel enne manustamist soojeneda toatemperatuurini. Lahust võib hoida toatemperatuuril (20 °C...25 °C) kuni 6 tundi (sh infusiooniaeg).

### Manustamisjuhised

1. Manustage lahus intravenoosse infusioonina polüvinüülkloriidist või polüolefiinist valmistatud infusioonisüsteemi kaudu vähemalt 30 minuti jooksul.
2. Lahus ei vaja filtreerimist. Siiski võib lahuse filtreerimisel kasutada polüetersulfoonipõhist (PES) filtrit.

### Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/20/1474/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. august 2020  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29. juuni 2022

## **10. TEKSTILÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## LISA II

- A. **BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. **HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. **MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. **RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. **ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

**A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim.(vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis. Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

**D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• **Riski minimeerimise lisameetmed**

Haridusprogrammi eesmärk on aidata hematoloogidel/onkoloogidel, silmaarstidel ja patsientidel mõista belantamabmafodotiini puudutavaid sarvkestaga seotud riske, nii et sarvkesta uuringuleiud ja/või nägemise muutused oleksid kiiresti diagnoositud ja neid käsitletaks ravimi teabelehel kirjeldatu kohaselt.

Enne BLENREP-i (belantamabmafodotiin) turuletoomist peab iga liikmesriigi müügiloa hoidja pädeva asutusega kokku leppima teavitusmaterjalide sisu ja vormi, sh sidevahendid, levitamise viisid ja kõik muud programmi aspektid.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus BLENREP-i (belantamabmafodotiin) turustatakse, oleks kõikidel tervishoiutöötajatel ja patsientidel/hooldajatel, kes võiksid BLENREP-i (belantamabmafodotiin) välja kirjutada, manustada ja seda raviks saada, juurdepääs järgmistele kutseorganisatsioonide kaudu jaotatavatele teabematerjalidele.

- Teabematerjalid tervishoiutöötajatele (sh hematoloogid/onkoloogid/silmaarstid)
  - Juhised sarvkesta kõrvaltoimete esinemisel
  - Silmahoolduse kontrollleht
- Teabelehed patsiendile
  - Juhised sarvkesta kõrvaltoimete esinemisel
  - Kaasaskantavad silmatilkade kaardid patsiendile ja apteekrile
- Ravimi omaduste kokkuvõte ja pakendi infoleht

### **Vajalikud põhimaterjalid**

*Juhised tervishoiutöötajale sarvkesta kõrvaltoimete esinemisel*

Juhised tervishoiutöötajale sarvkesta kõrvaltoimete esinemisel sisaldavad järgnevat põhiteavet.

Asjakohased andmed keratopaatia või mikrotsüstilaadsete sarvkesta epiteeli muutuste ohutusprobleemi kohta.

- Rääkige patsiendile, et ravi ajal võivad kõrvaltoimena tekkida muutused sarvkestas.
- Patsientidel, kellel on anamneesis kuiva silma sümptomid, tekivad suurema tõenäosusega muutused sarvkesta epiteelis.

Ohutusprobleemi vähendamiseks tuleb kasutada riski vähendamise meetmeid ja rakendada asjakohast jälgimist.

- Silma uuringuid, sh nägemisteravuse kontrolli ja uuringuid pilulambiga, tuleb teha enne ravi alustamist, enne kolme järgnevat ravikuuri ja kliinilise näidustuse korral ka ravi ajal.
- Patsiendid, kellel tekib keratopaatia nägemisteravuse halvenemisega või ilma, võivad vajada annuse kohandamist (edasilükkamist ja/või vähendamist) või ravi lõpetamist sõltuvalt leiu raskusest.
- Rõhutage ravimi omaduste kokkuvõtte lugemise vajadust.

### Patsiendi nõustamise põhipunktid

- Patsientidele tuleb soovitada ravi ajal säilitusainevabade kunstpisarate kasutamist vähemalt neli korda ööpäevas.
- Patsiendid peavad vältima kontaktläätsede kasutamist ravi lõppemiseni.
- Sarvkesta kõrvaltoimete tekkel peavad patsiendid võtma ühendust oma hematoloogi/onkoloogiga.
- Patsiendid, kellel tekivad sarvkesta sümptomid, tuleb suunata silmaarsti juurde.
- Patsient peab autot juhtides või masinatega töötades olema ettevaatlik.

### Õppematerjal tervishoiutöötajale

#### Silma anatoomia ja füsioloogia

- Silma ehituse joonis koos kirjeldusega.

- Keratopaatia iseloomustus uuringu tulemuste ja patsiendi kirjelduse alusel.

### Silmauuringu kirjeldus

- Uuringud pilulambiga annavad täpse ülevaate silma anatoomilistest struktuuridest. Nende abil on võimalik diagnoosida mitmeid seisundeid, sh keratopaatiat või sarvkesta mikrotsüstilaadseid epiteeli muutusi.
- Nägemisteravuse kontroll annab ülevaate nägemisorganite võimest eristada visuaalselt keskkonna detailseid muutusi.
- Parim korrigeeritud nägemisteravus tähendab korrigeerimisega (nt prillidega) saavutatud nägemisteravust, mida hinnatakse ühe ja kahe silmaga standardse Snelleni nägemisteravuse tabeli abil.
- Nägemisteravuse hindamise tulemused (20/20 vs. < 20/20), kuidas 20/20-st halvemat tulemust on võimalik korrigeerida ja vastavad tegevused patsiendile.

### *Silmahoolduse kontrollleht*

- Sisaldab olulisi andmeid belantamabmafodotiiniga seotud sarvkesta kõrvaltoimete kohta, kõrvaltoimete käsitlust ja juhiseid patsiendile ravimi määrajate ning silmaarstide vahelise suhtluse parendamise kohta.

### Juhised patsiendile sarvkesta kõrvaltoimete esinemisel

Juhised patsiendile sarvkesta kõrvaltoimete esinemisel sisaldavad järgnevat põhiteavet.

- Ravi ajal võivad kõrvaltoimena tekkida muutused sarvkestas. Patsientidel, kellel on anamneesis kuiva silma sümptomid, tekivad suurema tõenäosusega muutused sarvkesta epiteelis.
- Silma uuringuid, sh nägemisteravuse kontrolli ja uuringuid pilulambiga, tuleb teha enne ravi alustamist, enne kolme järgnevat ravikuuri ja kliinilise näidustuse korral ka ravi ajal.
- Patsiendid, kellel tekib keratopaatia nägemisteravuse halvenemisega või ilma, võivad vajada annuse kohandamist (edasilükkamist ja/või vähendamist) või ravi lõpetamist sõltuvalt leiu raskusest.
- Rääkige oma hematoloogile/onkoloogile kõikidest nägemis- või silmaprobleemidest, mis teil on olnud.
- Lugege pakendi infolehte.

### Keratopaatia riskinähtude ja -sümptomite kirjeldus

- Kui teil ravi ajal belantamabmafodotiiniga tekivad nägemise muutused, võtke ühendust oma hematoloogi/onkoloogiga. Sümptomid võivad olla järgmised:
  - silma punetus, kuivus, sügelus, põletustunne, kraapimise või „liiva“ tunne silmas;
  - valgustundlikkus;
  - nägemise hägustumine;
  - valu silmas;
  - liigne pisaravool silmast.
- Kui teil ravi algul tekivad muutused nägemises või silmades (muutused on pärast viimast visiiti arsti juurde paranenud, püsivad või süvenenud), võtke ühendust oma hematoloogi/onkoloogiga.
- Arst palub teil ravi ajal kasutada silmatilku, mida nimetatakse säilitusainevabadeks kunstpisarateks. Kasutage neid nii, nagu teile on selgitatud.

### Kaasaskantav silmatilkade kaart patsiendile

- Kaasaskantaval patsiendikaardil on kirjas, et patsient saab ravi belantamabmafodotiiniga ning

- sellel on hematoloog/onkoloog ja silmaarsti kontaktandmed.
- Näidake seda jälgimisvisiitidel tervishoiutöötajale.

Kaasaskantav silmatilkade kaart apteekrile

- Patsient esitab selle kaardi apteekrile, kes aitab leida silmatilgad – säilitusainevabad kunstpisarad, mida tuleb kasutada nii, nagu teile on selgitatud.

**E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS TINGIMUSLIK MÜÜGILUBA**

Tingimusliku müügiiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a (4) rakendab müügiiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid.

<b>Kirjeldus</b>	<b>Kuupäev</b>
Et kinnitada BLENREP-i tõhusust ja ohutust retsidiveeruva / ravile mittealluva hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidel, keda on enne ravitud vähemalt nelja raviskeemiga ja kelle haigus ei allu vähemalt ühele proteasoomi inhibiitorile, ühele immunomoduleerivale preparaadile ja CD38 vastastele monoklonaalsetele antikehadele ning kelle haigus on viimase ravi ajal progresseerunud, peab müügiiloa hoidja esitama uuringu DREAMM-2 (205678) tulemused, milles hinnati belantamabmafodotiini tõhusust hulgimüeloomiga patsientidel, kes on eelnevalt saanud kolm või rohkem raviliini, kelle haigus ei allu proteasoomi inhibiitorile, immunomoduleerivale preparaadile ega CD38 vastastele antikehadele.	Veebruar 2023
Et kinnitada BLENREP-i tõhusust ja ohutust hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidel, keda on eelnevalt ravitud vähemalt nelja raviskeemiga ja kelle haigus ei allu vähemalt ühele proteasoomi inhibiitorile, ühele immunomoduleerivale preparaadile ega CD38 vastastele monoklonaalsetele antikehadele ning kelle haigus on viimase ravi ajal progresseerunud, peab müügiiloa hoidja esitama uuringu DREAMM-3 (207495) tulemused, milles võrreldi belantamabmafodotiini tõhusust väikese annuse pomalidomiidi ja deksametasooni kombinatsiooniga (pom/dex) retsidiveeruva / ravile mittealluva hulgimüeloomiga patsientidel.	Juuli 2024

Ravimil on müügiluba lõppenud

**III LISA**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

#### **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BLNREP 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
belantamabmafodotiin

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 100 mg belantamabmafodotiini (pärast manustamiskõlblikuks muutmist 50 mg/ml).

### 3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab: naatriumsitraat, sidrunhape, trehaloosdihüdraat, dinaatriummedetaat, polüsorbaat 80.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pulber infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks.

1 vial.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosseks infusiooniks pärast lahustamist ja lahjendamist.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Avamiseks vajutage siia

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline: käsitseda ettevaatlikult.

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/20/1474/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

BLNREP 100 mg kontsentradiipulber  
belantamabmafodotiin  
IV  
Tsütotoksiline.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

100 mg

**6. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

**B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### BLNREP 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber belantamabmafodotiin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on BLNREP ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne BLNREP-i kasutamist
3. Kuidas BLNREP-i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas BLNREP-i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on BLNREP ja milleks seda kasutatakse

BLNREP sisaldab toimeainena **belantamabmafodotiini**, *monoklonaalset antikeha*, mis on seotud hulgemüeloomi rakke hävitava vähivastase ainega. Monoklonaalne antikeha on valk, mille ülesanne on leida teie kehas hulgemüeloomi rakud ja nendele kinnituda. Pärast vähirakkudele kinnitumist vabaneb vähivastane aine ja tapab vähirakud.

BLNREP-i kasutatakse täiskasvanutel, kellel on hulgemüeloomiks nimetatav luuüdi kasvaja.

#### 2. Mida on vaja teada enne BLNREP-i kasutamist

##### BLNREPi ei tohi kasutada

- kui olete belantamabmafodotiini või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

→ **Pidage nõu oma arstiga**, kui arvate, et see kehtib teie puhul.

#### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

##### Silmaprobleemid

BLNREP võib põhjustada silmade kuivust, nägemise hägustumist või muid silmaprobleeme. Enne ravi alustamist ja enne järgneva kolme BLNREP-i annuse manustamist peab silmaarst tegema silmauuringu. Lisaks võib teie arst ravi ajal BLNREP-iga teha täiendavaid silmauuringuid. Isegi kui teie nägemine tundub olevat korras, on tähtis, et laseksite oma silmi ravi ajal BLNREP-iga kontrollida, sest osad muutused võivad olla sümptomiteta ja neid on võimalik leida ainult silmauuringul.

→ **Ärge kasutage ravi ajal kontaktläätsi.**

Teie arst palub teil silmade niisutamiseks ja libestamiseks kasutada silmatilku, st *säilitusainevabu kunstpisaraid* vähemalt neli korda ööpäevas kogu ravi vältel. Te peate neid kasutama kasutusjuhendi järgi.

Kui te tunnete, et teie nägemine muutub, võib teie arst BLENREP-i manustamise edasi lükata, muuta annust või saata teid silmaarsti juurde. Teie arst võib otsustada lõpetada teie ravi BLENREP-iga.

- **Võtke ühendust oma arstiga**, kui teie nägemine on hägune või teil on mingid muud silmaprobleemid.

### **Ebanormaalne verevalumite teke ja veritsus**

BLENREP võib vähendada vere hüübimises osalevate *trombotsüütideks* nimetatavate vererakkude arvu.

Väikese trombotsüütide arvu (*trombotsütopeenia*) sümptomid on:

- ebanormaalne verevalumite teke naha all;
- tavapärasest pikem veritsus pärast analüüsi andmist;
- verejooks ninast või igemetest või mõni suurem verejooks.

Teie arst palub teil trombotsüütide arvu kontrollimiseks anda vereproov enne ravi alustamist ja korrapäraselt BLENREP-iga ravimise ajal .

- **Rääkige oma arstile**, kui teil tekib ebanormaalne veritsus või verevalumid või mõni muu murettekitav sümptom.

### **Infusiooniga seotud reaktsioonid**

BLENREP-i manustatakse tilgana (*infusioonina*) veeni. Osal infusiooni saavatel inimestel tekivad *infusiooniga seotud reaktsioonid*.

- Vaata lõik 4 „Infusiooniga seotud reaktsioonid“.

Kui teil on olnud reaktsioon BLENREP-i või mõne muu ravimi infusioonile,

- rääkige sellest enne järgmise infusiooni alustamist oma **arstile või meditsiiniõele**.

### **Kopsuprobleemid (pneumoniit)**

Mõnedel BLENREP'i saanud inimestel on tekkinud raske ja eluohtlik kopsupõletik.

Kopsupõletiku võimalikud sümptomid on järgmised:

- hingeldus,
- valu rindkeres,
- esmakordselt tekkinud või süvenev köha.

Nende sümptomite esinemise korral võib arst otsustada, et katkestab või lõpetab ravi BLENREP'iga.

- **Öelge oma arstile**, kui teil tekivad mis tahes kopsuprobleemid või hingamisega seotud sümptomid, mis teile muret valmistavad.

### **Lapsed ja noorukid**

Seda ravimit ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel või noorukitel.

### **Muud ravimid ja BLENREP**

- **Teatage oma arstile**, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

### **Rasedus ja viljakus**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda,

- **pidage** enne selle ravimi kasutamist **nõu** oma arstiga.

Kui olete rasedumisvõimeline naine

- Teie arst palub teil enne ravi alustamist BLENREP-iga teha rasedustest.
- Te peate kasutama tõhusaid **rasedumisvastaseid** vahendeid ravi ajal ja 4 kuud pärast viimast BLENREP-i annust.

Naistele, kes saavad ravi selle ravimiga ja soovivad saada lapsi, soovitatakse viljakusnõustamist ja palutakse mõelda munarakkude/embrüote külmutamisele enne ravi alustamist.

Kui te olete mees, kes on võimeline saama isaks

- Te peate kasutama tõhusaid **eostamisvastaseid** vahendeid ravi ajal ja 6 kuud pärast viimast BLENREP-i annust.

Seda ravimit saavatele meestele tuleb soovitada enne ravi alustamist spermatooside külmutamist ja säilitamist.

### **Imetamine**

Te ei tohi ravi ajal ja 3 kuud pärast viimast BLENREP-i annust last imetada. Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Arutage seda oma arstiga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

BLENREP võib põhjustada nägemisprobleeme, mis võivad mõjutada teie autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

- **Ärge juhtige autot ega töötage masinatega**, ilma et oleksite täielikult veendunud oma nägemise korrasolekus. Kui te pole selles kindel, pidage nõu oma arstiga.

### **BLENREP sisaldab naatriumi**

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 100 mg annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **3. Kuidas BLENREP-i kasutada**

Teie arst määrab teile sobiva BLENREP-i annuse. Annus arvutatakse teie kehakaalu järgi.

Soovitav annus on 2,5 mg BLENREP-i ühe kilogrammi kehakaalu kohta. Seda manustab arst või õde tilgana veeni (*intravenoosne infusioon*) iga kolme nädala tagant.

Enne infusiooni peate kasutama niisutavaid ja libestavaid silmatilku (säilitusainevabad kunstpisarad). Te peate jätkama silmatilkade kasutamist vähemalt neli korda ööpäevas kogu ravi ajal BLENREP-iga.

### **Kui te kasutate BLENREP-i rohkem, kui ette nähtud**

Seda ravimit manustab teile arst või meditsiiniõde. Ebatõenäolisel juhul, kui teile manustatakse liiga palju ravimit (üleannustamine), jälgib arst teid kõrvaltoimete tekke suhtes.

### **Kui BLENREP-i annus jääb manustamata**

Väga tähtis on ravimi toime tagamiseks minna kõikidele kokkulepitud visiitidele. Kui mõni visiit jääb vahele, leppige uus visiit kokku esimesel võimalusel.

- Võtke arsti või haiglaga ühendust niipea kui võimalik, et kokku leppida uue visiidi aeg.

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### Infusiooniga seotud reaktsioonid

Osad inimestel võivad infusiooni ajal tekkida allergialaadsed reaktsioonid. Need tekivad tavaliselt minutite või tundide jooksul, kuid võivad tekkida kuni 24 ravijärgse tunni jooksul.

Sümptomid on:

- õhetus;
- külmavärinad;
- palavik;
- hingamisraskus;
- südame löögisageduse kiirenemine,
- vererõhu langus.

→ Kui te kahtlustate endal allergilist reaktsiooni, **pöörduge kohe arsti poole.**

### Teised kõrvaltoimed

Kui märkate endal ükskõik millist järgmistest kõrvaltoimetest, rääkige sellest oma arstile või meditsiiniõele.

**Väga sage:** võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st:

- silmaprobleemid, sh silma sarvkesta probleemid (*keratopaatia*), nägemise hägustumine ja kuiv silm;
- **Lugege** selle lehe lõiku „Silmaprobleemid“.
- vere hüübimises osalevate trombotsüütideks nimetatavate vererakkude arvu vähenemine (*trombotsütopeenia*), mis põhjustab ebanormaalselt verevalumite teket ja veritsust;
- **Lugege** selle lehe lõigus 2 osa „Ebanormaalsed verevalumid ja veritsus“.
- kopsupõletik (*pneumoonia*);
- palavik;
- vere hapnikutranspordis osalevate punaliblede väike arv (*aneemia*), mis põhjustab nõrkust ja väsimust;
- valgete vereliblede väike arv veres (*lümfopeenia, leukopeenia, neutropeenia*);
- maksakahjustusele viitavate ensüümide muutunud hulk veres (*aspartaaminotransferaas, gammaglutamüültransferaas*);
- iiveldus;
- väsimustunne (*kurnatus*);
- kõhulahtisus.

**Sage:** võib esineda kuni 1 inimesel 10-st:

- külmetus või külmetuslaadsed sümptomid, nt köha, nohu või kurguvalu;
- oksendamine;
- muutunud kreatiinfosfokinaasi sisaldus;
- valgustundlikkus (fotofoobia);
- silmärritus;
- vahutav või kihisev uriin, mis näitab uriini suurt valgusisaldust (*albuminuuria*).

**Aeg-ajalt:** võib esineda kuni 1 inimesel 100-st:

- haavandid silmas, võimalik koos infektsiooniga (*haavandiline ja infektsioosne keratiit*).

**Teadmata:** esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- kopsupõletik (*pneumoniit*)
- silma sarvkesta vähenenud tundlikkus (sarvkesta hüpesteesia).

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas BLENREP-i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil pärast EXP.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida BLENREP sisaldab**

Toimeaine on belantamabmefodotiin. Üks viaal sisaldab 100 mg belantamabmafodotiini. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab lahus 50 mg/ml belantamabmafodotiini.

Teised ained on naatriumtsitraat, sidrunhape, trehaloosdihüdraat, dinaatriumedetaat ja polüsorbaat 80 (vt lõik 2 „BLENREP sisaldab naatriumi“).

### **Kuidas BLENREP välja näeb ja pakendi sisu**

BLENREP on valge kuni kollane pulber klaasist viaalis, millel on kummist punnkork ja plastist eemaldatav kate. Igas karbis on üks viaal.

### **Müügiloa hoidja**

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

### **Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

**България**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел.: + 359 80018205

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia****Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Sverige**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Infoleht on viimati uuendatud <{<KK.AAAA>}>{kuu AAAA}>.**

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Ravimil on müügiluba lõppenud

**Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.**

## **Etapilised juhised kasutamiseks ja käsitsemiseks, lahustamiseks ja manustamiseks**

Manustatud ravimi nimi ja partii number tuleb selgelt dokumenteerida patsiendi haigusloos.

### Infusioonilahuse valmistamine

BLNREP on tsütotoksiline kasvjavastane ravim. Järgida tuleb ettenähtud käsitsemisjuhendit. Järgige lahuse valmistamisel ja lahjendamisel aseptika nõudeid.

Soovitav BLNREP-i annus on 2,5 mg/kg manustatuna intravenoosse infusioonina üks kord iga 3 nädalala tagant.

Arvutage annus (mg/kg), vajaliku lahuse kogumaht (ml) ja vajalike vialide arv patsiendi tegeliku kehakaalu järgi (kg).

### Lahustamine

1. Võtke BLNREP-i vial(id) külmkapist välja ja laske neil umbes 10 min soojeneda toatemperatuurini.
2. Lahustage ravim 2 ml süsteveega, tulemusena saate lahuse kontsentratsiooniga 50 mg/ml. Keerutage lahustamise soodustamiseks kergelt vial. Ärge raputage.
3. Ravimit tuleb visuaalselt kontrollida nähtavate osakeste ja värvimuutuste suhtes. Lahus peab olema läbipaistev kuni kiiitlev, värvitu kollane kuni pruun vedelik. Hävitage manustamiskõlblikuks muudetud ravim, kui täheldate selles nähtavaid osakesi, mis ei ole poolläbipaistvad kuni valged valgulised osakesed.

### Lahjendusjuhised intravenoosseks kasutamiseks

1. Võtke vialidest arvatud annusele vastav kogus ravimit.
2. Viige vajalik kogus BLNREP-i süstelahust 250 ml 0,9% naatriumkloriidi lahusega infusioonikotti. Kallutage lahuse segamiseks kotti õrnalt ühele ja teisele küljele. Lahuse lõplik kontsentratsioon peab olema vahemikus 0,2...2 mg/ml. ÄRGE RAPUTAGE.
3. Hävitage vialid jäänud kasutamata BLNREP-i lahus ära.

Kui te lahust kohe ei kasuta, võib seda enne manustamist säilitada külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 24 tundi. Kui lahust on hoitud külmkapis, laske lahusel enne manustamist soojeneda toatemperatuurini. Lahust võib hoida toatemperatuuril (20 °C...25 °C) kuni 6 tundi (sh infusiooniaeg).

### Manustamisjuhised

1. Manustage lahus intravenoosse infusioonina polüvinüülkloriidist või polüolefiinist valmistatud infusioonisüsteemi abil vähemalt 30 minuti jooksul.
2. Lahus ei vaja filtreerimist. Siiski võib lahuse filtreerimisel kasutada polüeetersulfoonipõhist (PES) filtrit.

### Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**IV LISA**  
**TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED**

Ravimil on müügitingimused lõppenud

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet **belantamabmafodotiini** perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Silmas pidades sarvkesta subbasaalses närvipõimikus esinevate muutuste ja sarvkesta vähenenud tundlikkuse kohta kirjandusest saadud andmeid, spontaanseid teatisi (sh selget ajalist seost ja seost annusega), kõrvaltoime taandumist ravi lõpetamise järgselt ning võttes arvesse usutavat toimemehhanismi, on ravimiohutuse riskihindamise komitee raportöör arvamisel, et põhjuslik seos belantamabmafodotiini ning sarvkesta subbasaalses närvipõimikus esinevate muutuste ja sarvkesta vähenenud tundlikkuse vahel on vähemalt põhjendatud võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee raportöör jõudis järeldusele, et belantamabmafodotiini sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Belantamabmafodotiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamisel, et belantamabmafodotiini sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.

Ravimil on müügiluba lõppenud