

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ 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

Blenrep 70 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Blenrep 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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 maleimidokaproüülmonometüülauristatiin F-iga (mcMMAF).

Blenrep 70 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Üks viaal pulbrit sisaldab 70 mg belantamabmafodotiini.

Pärast lahustamist 1,4 ml süsteveega sisaldab üks milliliiter lahust 50 mg belantamabmafodotiini.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks viaal manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 0,28 mg polüsorbaati 80-t 1,4 ml väljatõmmatava lahuse kohta.

Blenrep 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Üks viaal pulbrit sisaldab 100 mg belantamabmafodotiini.

Pärast lahustamist 2 ml süsteveega sisaldab üks milliliiter lahust 50 mg belantamabmafodotiini.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks viaal manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 0,4 mg polüsorbaati 80-t 2 ml väljatõmmatava lahuse kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadipulber).

Lüofiliseeritud valge kuni kollane pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Blenrepi kasutatakse täiskasvanutel retsidiveerunud või ravile allumatu hulgimüeloomi raviks.:

- kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga patsientidel, kes on eelnevalt saanud

vähemalt ühe ravikuuri; ja

- kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri, sh lenalidomiidi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Blenrepiga peavad alustama ja jälgima hulgimüeloomi ravis kogenud arstid.

Soovituslik toetav ravi

Enne iga esimest nelja Blenrepi raviannust ja seejärel vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõik 4.4), peab silmaarst tegema patsientidele silmauuringu (sh nägemisteravuse ja pilulambi uuringu).

Annustamine

Blenrepi manustamist tuleb jätkata vastavalt soovitatud annustamisgraafikule kuni haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuseni. Blenrepi manustatakse kombinatsioonis teiste ravimitega (vt tabel 1). Blenrepiga koos manustatavate teiste ravimite kohta vt lõiku 5.1 ja vastavate ravimite kehtivaid ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Tabel 1: Soovitatav Blenrepi algannustamisskeem kombinatsioonis teiste ravidega

Kombineeritud raviskeem	Soovitatav algannustamisskeem
Bortesomiibi ja deksametasooniga (BVd) ^a (tsükli pikkus = 3 nädalat)	2,5 mg/kg manustatakse üks kord iga 3 nädala järel
Pomalidomiidi ja deksametasooniga (BPd) (tsükli pikkus = 4 nädalat)	1. tsükkel: 2,5 mg/kg manustatakse üks kord 2. tsüklist alates: 1,9 mg/kg manustatakse üks kord iga 4 nädala järel

^a Bortesomiibi ja deksametasooni manustatakse esimese 8 tsükli jooksul.

Kui Blenrepi planeeritud annus jääb vahele muudel põhjustel kui kõrvaltoimed, on soovitatav Blenrepi manustamist jätkata järgmise planeeritud ravitsükli alguses.

Kui Blenrepi planeeritud annus jääb kõrvaltoimete tõttu vahele, on soovitatav Blenrepi manustamist jätkata järgmise planeeritud ravitsükli alguses pärast kõrvaltoimete kadumist (vt tabel 3)

Annuse muutmine

Ohutuse ja talutavuse tagamiseks on peaaegu kõigil patsientidel vaja annust kohandada. Blenrepi annuse vähendamise tasemed on esitatud tabelis 2. Kõrvaltoimete ohjamiseks soovitatavad muudatused on esitatud tabelis 3.

Tabel 2: Blenrepi annuse vähendamise kava

	Kombinatsioon bortesomiibi ja deksametasooniga	Kombinatsioon pomalidomiidi ja deksametasooniga
Soovitatav algannustamisskeem	2,5 mg/kg iga 3 nädala järel	2,5 mg/kg üks kord 1. tsükli ajal, seejärel 1,9 mg/kg iga 4 nädala järel, alates 2. tsüklist
Vähendatud annuse 1. tase	1,9 mg/kg iga 3 nädala järel	1,9 mg/kg iga 8 nädala järel
Vähendatud annuse 2. tase	NA ^a	1,4 mg/kg iga 8 nädala järel

NA (*Not applicable*) = Pole kohaldatav.

^a 2. taseme vähendatud annus puudub.

Silma kõrvaltoimete käsitus

Silmadega seotud kõrvaltoimete raskusastet hinnati silmaarstliku läbivaatuse tulemuste alusel, mis hõlmavad sarvkesta uuringu tulemusi ja parima korrigeeritud nägemisteravuse (*best corrected visual acuity*, BCVA) mõõtmist. Patsienti uurinud arsti ülesanne on hinnata silmaarstliku läbivaatuse tulemusi enne Blenrepi annuse määramist.

Sarvkesta uuringul tuvastatud muutused võivad, kuid ei pruugi, kaasneda BCVA muutustega. Silmade kõrvaltoimete raskusaste määratakse raskemini kahjustatud silma põhjal, kuna mõlemad silmad ei pruugi olla kahjustatud samal määral. Arstid peaksid annuse edasilükkamist või vähendamist hinnates arvesse võtma mitte ainult sarvkesta uuringu tulemusi, vaid ka nägemisteravuse muutusi ja patsiendi kirjeldatud sümptomeid.

Kui silmade kõrvaltoimete tõttu on annust vähendatud, ei tohi annust uuesti suurendada. Silmadega mitte seotud kõrvaltoimete korral võib annust suurendada kliinilise otsuse alusel, kui see on asjakohane.

Tabel 3: Soovitavad annuse muutused kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime	Raskusaste^a	Soovitatud annuse muutused
Silma kõrvaltoimed ^b (vt lõik 4.4)	Kerge (1. aste) <i>Sarvkesta uuringu tulemused</i> Kerge pindmine punktkeratopaatia, halvenenud võrreldes algtasemega, sümptomitega või ilma. <i>Nägemisteravuse muutus (BCVA):</i> Nägemisteravuse langus 1 rea võrra Snelleni tabeli alusel.	Ravi jätkata sama annusega.

Kõrvaltoime	Raskusaste ^a	Soovitatud annuse muutused
	Mõõdukas (2. aste) <i>Sarvkesta uuringu tulemused</i> Mõõdukas punktkeratopaatia, laigulised mikrotsüstitaolised ladestused, perifeerne subepiteliaalne hägusus või uus perifeerne strooma hägusus. <i>Nägemisteravuse muutus (BCVA):</i> Nägemisteravuse langus 2 rea võrra võrreldes algtasemega (ja Snelleni ekvivalendi järgi mitte halvem kui 20/200). Või Raske (3. aste) <i>Sarvkesta uuringu tulemused</i> Raske punktkeratopaatia, hajusad mikrotsüstitaolised ladestused keskosas, keskne subepiteliaalne hägusus või uus keskne strooma hägusus. <i>Nägemisteravuse muutus (BCVA):</i> Nägemisteravuse langus 3 või enama rea võrra võrreldes algtasemega (ja Snelleni ekvivalendi järgi mitte halvem kui 20/200).	Ravi katkestada kuni sarvkesta leidude ja nägemisteravuse (BCVA) paranemiseni vähemalt kerge raskusastmeni. Seejärel jätkata ravi vähendatud annustasemel 1 vastavalt tabelile 2. Kui toksilisus ilmneb enne teist BPd tsüklit, vähendada Blenrepi annust 1,9 mg/kg iga 4 nädala järel alates teisest tsüklis ja kõigis järgnevotes tsüklites.
	Sarvkesta epiteeli defekt, näiteks sarvkesta haavandid või BCVA muutus alla 20/200 (4. aste) <i>Sarvkesta uuringu tulemused</i>	Katkestada ravi kuni sarvkesta leidude ja BCVA paranemiseni vähemalt kerge raskusastmeni. Seejärel jätkata ravi vähendatud annustasemel 1 BVd puhul ja tasemel 2 BPd puhul vastavalt tabelile 2, kui rakendatav. Kui sümptomid süvenevad ja ei allu sobivale ravile, kaaluda ravi püsivat lõpetamist.

Kõrvaltoime	Raskusaste ^a	Soovitatud annuse muutused
	Sarvkesta epiteeli defekt, näiteks sarvkesta haavandid ^b <i>Nägemisteravuse muutus (BCVA):</i> Nägemisteravuse langus Snelleni ekvivalendini alla 20/200.	
Trombotsütopeenia ^c (vt lõik 4.4)	3. aste	Ilma verejooksuta: - Patsientidel, kes saavad 2,5 mg/kg annust, vähendada Blenrepi annust 1,9 mg/kg-ni. BVd korral võib kaaluda eelmise annuse juurde naasmist, kui trombotsütopeenia on taandunud 2. astmeni või madalamale. - Patsientidel, kelle annus on 1,9 mg/kg või väiksem, jätkata sama annusega. Verejooksuga: - Blenrepi manustamine katkestada kuni seisundi paranemiseni vähemalt 2. astmeni. Patsientidel, kes varem said 2,5 mg/kg, jätkata Blenrepi manustamist annusega 1,9 mg/kg. Patsientidel, kes juba said 1,9 mg/kg või vähem, jätkata sama annusega. Kaaluda täiendavat toetavat ravi (nt vereülekanne) vastavalt kliinilisele näidustusele ja kohalikule praktikale.
	4. aste	Katkestada annustamine. Taasalustamist kaaluda juhul, kui seisund on paranenud vähemalt 3. raskusastmeni ja ravi taasallustamise hetkel ei esine aktiivset veritsust. Patsientidel, kes varem said 2,5 mg/kg, jätkata Blenrepi annusega 1,9 mg/kg. Patsientidel, kes juba said 1,9 mg/kg või vähem, jätkata sama annusega.
Infusiooniga seotud reaktsioonid (vt lõik 4.4)	2. aste	Katkestada infusioon ja anda toetavat ravi. Kui sümptomid paranevad vähemalt 1. raskusastmeni, jätkata infusiooni vähemalt 50% aeglasema manustamiskiirusega ning kaaluda premedikatsiooni.
	3. aste	Katkestada infusioon ja tagada toetav ravi. Pärast sümptomite taandumist jätkata manustamist aeglasema infusioonikiirusega. Edasiste infusioonide korral kaaluda premedikatsiooni.
	4. aste	Lõpetage Blenrepi kasutamine jäädavalt. Anafülaktilise või eluohtliku infusioonireaktsiooni korral katkestada infusioon jäädavalt ning rakendada kohest erakorralist ravi.

Kõrvaltoime	Raskusaste ^a	Soovitatud annuse muutused
Kopsupõletik (vt lõik 4.8)	≥3. aste	Lõpetage Blenrepi kasutamine jäädavalt.
Muud kõrvaltoimed (vt lõik 4.8)	3. aste	Katkestada Blenrepi manustamine kuni seisundi paranemiseni vähemalt 1. raskusastmeni. Patsientidel, kes varem said 2,5 mg/kg, jätkata Blenrepi annusega 1,9 mg/kg. Patsientidel, kes juba said 1,9 mg/kg või vähem, jätkata sama annusega.
	4. aste	Kaaluda Blenrepi ravi püsivat lõpetamist. Kui ravi jätkatakse, katkestada Blenrep kuni seisundi paranemiseni vähemalt 1. raskusastmeni. Patsientidel, kes varem said 2,5 mg/kg, jätkata Blenrepi annusega 1,9 mg/kg. Patsientidel, kes juba said 1,9 mg/kg või vähem, jätkata sama annusega.

(BCVA) = parim korrigeeritud nägemisteravus; BPd = Blenrep koos pomalidomiidi ja deksametasooniga; BVd = Blenrep koos bortesomiibi ja deksametasooniga.

^a Mitte-okulaarsed kõrvaltoimed liigitati vastavalt Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete ühtsetele terminoloogiakriteeriumidele (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE).

^b Sarvkesta defekt võib viia sarvkesta haavanditeni. Neid tuleb käsitleda kiiresti ja vastavalt kliinilisele näidustusele silmaarsti poolt. Sarvkesta haavand tähendab definitsiooni järgi epiteelidefekt koos kaasuva strooma infiltratsiooniga.

^c Kui trombotsütopeeniat peetakse haigusega seotud nähtuseks, sellega ei kaasne veritsust ja trombotsüütide arv taastub vereülekandega tasemele $>25 \times 10^9/L$, võib kaaluda ravi jätkamist senise annusega.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine ei ole soovitatav patsientidel vanuses 65 aastat ja vanemad (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole soovitatav patsientidel, kellel on kerge (eGFR 60...89 mL/min), mõõdukas (eGFR 30...59 mL/min), raske neerukahjustus (eGFR < 30 mL/min, kui dialüüsi ei vajata), ega ka lõppstaadiumis neeruhaigus (eGFR < 15 mL/min, kui vajatakse dialüüsi) (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Annuse kohandamine ei ole soovitatav patsientidel, kellel on kerge maksakahjustus (üldbilirubiin üle normi ülemise piiri [*upper limit of normal*, ULN] kuni $\leq 1,5 \times ULN$ ja mis tahes aspartaataminotransferaasi [ASAT] tase või üldbilirubiin $\leq ULN$ koos ASAT > ULN). Andmed mõõduka maksakahjustusega patsientide kohta (üldbilirubiin > $1,5 \times ULN$ kuni $\leq 3,0 \times ULN$ ja mis tahes ASAT tase) või raske maksakahjustusega patsientide kohta (üldbilirubiin > $3,0 \times ULN$ ja mis tahes ASAT tase) on piiratud, mistõttu Blenrepi tohib neil patsientidel kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu kaalub üles võimalikud riskid (vt lõik 5.2).

Kehakaal

Blenrepi annustatakse tegeliku algkaalu alusel ning seda on uuritud patsientidel, kelle kehakaal oli 37 kuni 170 kg (vt lõik 5.2). Kui kehakaal muutub ravi ajal rohkem kui 10%, tuleb annus uuesti arvutada vastavalt tegelikule kehakaalule manustamise ajal.

Lapsed

Blenrepi kasutamine lastel retsidiveerunud või refraktaarse hulgemüeloomi raviks ei ole asjakohane.

Manustamisviis

Blenrep on ette nähtud ainult intravenoosseks infusiooniks ja seda manustatakse infusioonipumba abil, kasutades polüvinüülkloriidist või polüolefiinist infusioonisüsteemi ligikaudu 30 minuti jooksul. Infusiooniga seotud reaktsiooni (*infusion-related reaction*, IRR) korral võib manustamisega pikendada üle 30 minuti, tingimusel et kogu kasutusaeg, sealhulgas ravimi ettevalmistamine ja manustamine, ei ületa lubatud kuue tunni pikkust kestust.

Blenrepi ei tohi manustada intravenoosse süstena ega boolussüstena.

Blenrep tuleb enne manustamist lahjendada.

Lahjendatud lahuse filtreerimine ei ole vajalik. Kui siiski kasutatakse filtreerimist, on soovitatav kasutada 0,2 µm või 0,22 µm polüeetersulfoonist (PES) filtrit.

Lahjendamise, ravimi käsitsemise ja manustamise ettevaatusabinõude ning viaalide käitlemise ja kõrvaldamise juhiste kohta 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

Blenrepi kasutamisel on täheldatud silmadega seotud kõrvaltoimeid, nagu ähmane nägemine, silmade kuivus, silmade ärritus ja valgustundlikkus. Kõige sagedamini täheldatud sarvkesta uuringu leiud hõlmavad pindmist punktkeratopaatiat, mikrotsüstilaadseid epiteelimuutusi ja hägusust, millega võivad kaasneda või mitte kaasneda nägemisteravuse muutused või sümptomid. Kliiniliselt olulised nägemisteravuse muutused võivad põhjustada ajutisi raskusi autojuhtimisel või masinate käsitsemisel (vt lõigud 4.7 ja 4.8). Patsientidele tuleb soovitada ajutiselt hoiduda sellistest tegevustest nagu autojuhtimine või masinate käsitsemine, kui tekivad nägemishäired (vt lõik 4.7), ning teatada viivitamatult igasugustest nägemise muutustest. Soovitatav on regulaarne silmaarstlik jälgimine.

Arstid peaksid samuti julgustama patsiente teatama igasugustest silmasümptomitest. Silmaarstlikud läbivaatused, sealhulgas nägemisteravuse hindamine ja pilulambi uuring, tuleb teha enne iga nelja esimese Blenrepi annuse manustamist ning edasise ravi ajal vastavalt kliinilisele vajadusele.

Patsientidele tuleb soovitada kasutada säilitusaineteta kunstpisaraid vähemalt neli korda ööpäevas kogu ravi vältel. Kontaktläätsede kandmist tuleb vältida kuni ravi lõpuni. Ravikontaktläätsede kasutamine on lubatud ainult silmaarsti juhendamisel.

Patsientidel, kellel esinevad sarvkesta muutused (keratopaatiad, nt pindmine punktkeratopaatia või mikrotsüstilaadsed ladestused), koos või ilma nägemisteravuse muutusteta, võib osutada vajalikuks ravimi annuse kohandamine (edasilükkamine ja/või vähendamine) või ravi katkestamine sõltuvalt muutuste raskusastmest (vt tabel 3).

On teatatud juhtudest, kus sarvkesta subbasaalse närvivõrgustiku muutused (nt närvikiudude fragmenteerumine ja kadu) on viinud sarvkesta hüpoesteesiani (tundlikkuse vähenemiseni), samuti sarvkesta haavandite tekkeni (haavandiline ja infektsioosne keratiit) (vt lõik 4.8). Neid seisundeid tuleb kiiresti ja vastavalt kliinilisele vajadusele ravida silmaarsti järelevalve all. Blenrepi ravi tuleb katkestada kuni sarvkesta haavandi paranemiseni (vt tabel 3).

Trombotsütopeenia

Blenrepi kasutamisel on teatatud trombotsütopeenilistest juhtudest (trombotsütopeenia ja trombotsüütide arvu vähenemine). Trombotsütopeenia võib põhjustada tõsiseid verejookse, sh seedetrakti ja koljusisest verejooksu (vt lõik 4.8).

Ravikuuri jooksul tuleb sageli teha hemogramm (*Complete blood counts, CBC*) koos leukogrammiga, sh trombotsüütide arvuga. Patsientidel, kellel esineb 3. või 4. astme trombotsütopeenia või kes saavad samaaegselt antikoagulantravi, võib olla vajalik sagedasem jälgimine ning neid võib ravida annuse manustamise edasilükkamise või vähendamisega (vt tabel 3). Toetavat ravi (nt trombotsüütide ülekanded) võib osutada vastavalt standardsele meditsiinipraktikale.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Blenrepi kasutamisel on täheldatud infusiooniga seotud reaktsioone (IRR). Enamik neist olid 1. või 2. raskusastme reaktsioonid ja möödusid samal päeval (vt lõik 4.8). Kui manustamise ajal ilmneb 2. või kõrgema astme infusioonireaktsioon, tuleb infusiooni kiirust vähendada või infusioon katkestada, sõltuvalt sümptomite raskusastmest. Tuleb rakendada sobivat meditsiinilist ravi ning kui patsiendi seisund on stabiilne, võib infusiooni jätkata aeglasemal kiirusel. Kui tekib korduv 2. või kõrgema astme IRR, tuleks kaaluda eelravimi manustamist järgnevate infusioonide eel (vt tabel 3).

Pneumoniit

Blenrepi kasutamisel on täheldatud pneumoniidi juhtumeid, sealhulgas surmaga lõppenud juhtumeid. Uute või süvenevate seletamatute kopsusümptomite (nt köha, hingeldus) esinemisel tuleb patsiente hinnata võimaliku pneumoniidi välistamiseks. Kahtlustatava või kinnitatud 3. või kõrgema astme pneumoniidi korral on soovitatav Blenrepi ravi lõpetada ja alustada sobiva raviga.

B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsioon

B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsioon võib tekkida patsientidel, keda ravitakse B-rakke sihtivate ravimitega, sealhulgas Blenrepiga, ning mõnel juhul võib see viia fulminantse hepatiidi, maksapuudulikkuse ja surmani. Patsiente, kellel on positiivne HBV seroloogia, tuleb jälgida kliiniliste ja laboratoorsete HBV reaktivatsiooni tunnuste suhtes vastavalt ravijuhistele. Patsientidel, kellel tekib Blenrepi ravi ajal HBV reaktivatsioon, tuleb Blenrepi manustamine katkestada ning ravi jätkata vastavalt kehtivatele kliinilistele juhistele.

Abiained

Polüsorbaat 80

See ravim sisaldab polüsorbaat 80-t (E433), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone. Üks 70 mg viaal sisaldab 0,28 mg polüsorbaat 80-t (E433) 1,4 ml-s väljatõmmatavas lahuses ja üks 100 mg viaal sisaldab 0,4 mg polüsorbaat 80-t (E433) 2 ml-s väljatõmmatavas lahuses.

Naatrium

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

Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud. Olemasolevate in vitro ja kliiniliste andmete põhjal on belantamabmafodotiini farmakokineetiliste või farmakodünaamiliste koostoimete risk väike. Belantamabmafodotiini kliinilised farmakokineetilised hinnangud kombinatsioonis bortesomiibi, lenalidomiidi, pomalidomiidi ja/või deksametasooniga ei näidanud kliiniliselt olulist ravimitevahelist koostoimet belantamabmafodotiini ja nende väikemolekuliliste ravimite vahel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased meetmed meestel ja naistel

Naised

Enne Blenrepi ravi alustamist tuleb rasestumisvõimeliste naiste rasedusstaatust kontrollida. Rasestumisvõimelised naised peavad Blenrepi ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimast annust kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit.

Mehed

Mehed, kellel on rasestumisvõimelised naispartnerid, peavad Blenrepi ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast viimast annust kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit.

Rasedus

Belantamabmafodotiini kasutamise kohta rasedatel naistel andmed puuduvad. Tsütotoksilise komponendi monometüülauristatiin F (MMAF) toimemehhanismi tõttu võib belantamabmafodotiin rasedale manustamisel kahjustada embrüot ja loodet (vt lõik 5.3). Inimese immunoglobuliinid (IgG) läbivad teadaolevalt platsentaarbarjääri ja seetõttu on belantamabmafodotiinil IgG-na potentsiaal kanduda emalt arenevale lootele.

Blenrepi ei soovitata raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui kasu emale kaalub üles võimalikud riskid lootele. Kui rasedat naist on vaja ravida, tuleb teda selgelt teavitada lootele tekkiva võimaliku ohu osas.

Imetamine

Ei ole teada, kas belantamabmafodotiin eritub rinnapiima. Immunoglobuliin G (IgG) esineb rinnapiimas väikestes kogustes. Kuna belantamabmafodotiin on humaniseeritud IgG monoklonaalne antikeha ja toimemehhanismi põhjal võib see potentsiaalselt põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid rinnaga toidetavatel vastsündinutel või ravitud emade imikutel.

Blenrepi ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal ja rinnaga toitmist tuleb vältida vähemalt 3 kuud pärast Blenrepi viimast annust.

Fertiilsus

Loomkatsete ja toimemehhanismi põhjal võib belantamabmafodotiin kahjustada reproduktiivses eas naiste ja meeste viljakust (vt lõik 5.3).

Seetõttu võivad arstid rasestumisvõimelisi naisi ja Blenrepiga ravitavaid mehi, kes soovivad tulevikus lapsi, nõustada viljakuse säilitamise osas.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele ja masinate käsitlemise võimele

Patsientidele tuleb soovitada olla ettevaatlik autojuhtimisel või masinate käsitlemisel Blenrepiga ravi ajal, kuna ravim võib mõjutada nägemist ning seeläbi halvendada nende võimet ohutult sõidukit juhtida või masinaid kasutada. See tuleneb võimalikust nägemisteravuse langusest ja muudest silmadega seotud kõrvaltoimetest (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (ükskõik millisel raskusastmel) olid sarvkesta uuringu leiud (sh keratopaatia) (84%), nägemisteravuse langus (81%), trombotsütopeenia (62%), ähmane nägemine (52%), silmade kuivus (36%), võõrkehatus silmades (32%), valgustundlikkus (30%), silmade ärritus (28%), neutropeenia (27%), aneemia (23%), kõhulahtisus (23%), neuropaatiad (23%) ja silmavalu (21%).

Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed (ükskõik millisel raskusastmel) olid kopsupõletik (9%), palavik (4%), COVID-19 (3%), COVID-19 kopsupõletik (3%) ja trombotsütopeenia (2%). Patsientide osakaal, kellel ravi katkestati kõrvaltoimete tõttu, oli 24%. Kõige sagedasem kõrvaltoime, mis viis ravi katkestamiseni, olid silmadega seotud kõrvaltoimed (7%).

Annuse vähendamise sagedus kõrvaltoimete tõttu oli 63%. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis viisid annuse vähendamiseni, olid silmadega seotud kõrvaltoimed (39%), trombotsütopeenia (12%), trombotsüütide arvu vähenemine (6%), unetus (5%), perifeerne sensoorne neuropaatia (5%), perifeerne neuropaatia (5%), neutropeenia (4%), väsimus (3%) ja neutrofiilide arvu vähenemine (2%).

Annuse edasilükkamise sagedus kõrvaltoimete tõttu oli 83%. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis viisid annuse edasilükkamiseni, olid silmadega seotud kõrvaltoimed (67%), trombotsütopeenia (16%), COVID-19 (11%), trombotsüütide arvu vähenemine (8%), neutropeenia (8%), ülemiste hingamisteede infektsioon (7%), kopsupõletik (7%), kõhulahtisus (4%), palavik (4%), neutrofiilide arvu vähenemine (4%), perifeerne sensoorne neuropaatia (4%), bronhiit (3%), COVID-19 kopsupõletik (3%), katarakt (3%), perifeerne neuropaatia (3%) jaalaniini aminotransferaasi taseme tõus (3%).

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kõrvaltoimete sagedused põhinevad kõikide põhjustega seotud kõrvalnähtude esinemissagedustel hulgimüeloomiga patsientidel, kes on saanud belantamabmafodotiini, kus pärast põhjalikku hindamist on leitud, et ravi ja kõrvaltoime vahel on vähemalt mõistlik seos.

Belantamabmafodotiini ohutust on hinnatud enam kui 7500 hulgimüeloomiga patsiendil, sealhulgas 516 patsiendil, kes said belantamabmafodotiini kolmikravi osana uuringutes DREAMM-6 (1./2. faasi avatud annuse varieeruvuse uuring), DREAMM-7 ja DREAMM-8, ning 312 patsiendil, kes said belantamabmafodotiini monoterapiiana uuringutes DREAMM-2 ja DREAMM-3, samuti turustamisjärgses kasutuses.

Kõrvaltoimed on esitatud tabelis 4 organsüsteemide kaupa ja esinemissageduse alusel.

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Esinemissagedused on defineeritud 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 $< 1/1\,000$

Väga harv: $< 1/10\,000$

Teadmata : esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata

Tabel 4: Kõrvaltoimed hulgitüüeloomiga patsientidel, keda raviti belantamabmafodotiiniga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt

Organsüsteemi klass (SOC)	Kõrvaltoime	Sagedus	Esinemissagedus (%)	
			Mis tahes raskusaste	3.-4. raskusaste
Infektsioonid ja infestatsioonid	COVID 19	Väga sage	18	3
	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Väga sage	15	<1
	Kopsupõletik	Väga sage	13	7
	Kuseteede infektsioon	Sage	9	2
	Bronhiit	Sage	5	<1
	COVID-19 kopsupõletik	Sage	3	2
	B-hepatiidi taasaktiveerimine	Aeg-ajalt	<1	<1
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia ^a	Väga sage	62	47
	Neutropeenia ^b	Väga sage	27	22
	Aneemia	Väga sage	23	12
	Lümfopeenia ^c	Väga sage	10	7
	Leukopeenia ^d	Sage	9	4
	Febriilne neutropeenia	Sage	1	1
Immuunsüsteemi häired	Hüpogammaglobulineemia	Sage	2	<1
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	Sage	8	<1
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Väga sage	13	1
Närvisüsteemi häired	Neuropaatiad ^e	Väga sage	23	2
Silmahaigused	Sarvkesta uuringu leiud (sh keratopaatia ^{f, g}	Väga sage	84	62
	Nägemisteravus vähenenud ^f	Väga sage	81	50
	Nägemine ähmane	Väga sage	52	13
	Kuiv silm	Väga sage	36	5
	Võõrkeha tunne silmades	Väga sage	32	2
	Valguskartus	Väga sage	30	1
	Silmade ärritus	Väga sage	28	3
	Silmavalu	Väga sage	21	<1
	Katarakt	Väga sage	13	4
	Nägemispuue	Sage	8	5
	Suurenenud pisaravool	Sage	5	<1
	Diploopia	Sage	3	<1
	Silma sügelus	Sage	2	<1
	Silma ebamugavustunne	Sage	1	<1
	Sarvkesta haavand ^h	Sage	1	<1
	Sarvkesta hüpoesteesia	Teadmata	-	-
Hingamisteede, rindkere ja	Köha	Väga sage	11	<1
	Düspnoe	Sage	9	1

Organsüsteemi klass (SOC)	Kõrvaltoime	Sagedus	Esinemissagedus (%)	
			Mis tahes raskusaste	3.-4. raskusaste
mediastiinumi häired	Kopsupõletik	Aeg-ajalt	<1	<1
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage	23	2
	Iiveldus	Väga sage	17	<1
	Kõhukinnisus	Väga sage	15	<1
	Oksendamine	Sage	7	<1
Maksa ja sapiteede häired	Suurenenud aspartaataminotransferaas	Väga sage	15	2
	Suurenenudalaniini aminotransferaas	Väga sage	13	3
	Suurenenud gammaglutamüültransferaas	Väga sage	11	5
	Porto-sinusoidaalne vaskulaarne häire ⁱ	Aeg-ajalt	<1	<1
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Sage	4	<1
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia	Väga sage	11	<1
	Seljavaalu	Väga sage	11	1
	Suurenenud kreatiinfosfokinaasi tase	Sage	3	1
Neerude ja kuseteede häired	Albuminuuria ^j	Sage	3	<1
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Väga sage	19	3
	Palavik	Väga sage	18	<1
	Asteenia	Sage	6	1
Vigastus, mürgistus ja protseduurilised tüsistused	Infusiooniga seotud reaktsioonid ^k	Väga sage	11	<1

^a Hõlmab trombotsütopeeniat ja trombotsüütide arvu vähenemist.

^b Hõlmab neutropeeniat ja neutrofiilide arvu vähenemist.

^c Hõlmab lümfopeniat ja lümfotsüütide arvu vähenemist.

^d Hõlmab leukopeeniat ja leukotsüütide arvu vähenemist.

^e Hõlmab perifeerset sensoorset neuropaatiat, perifeerset neuropaatiat, neuralgiat, polüneuropaatiat, perifeerset motoorset neuropaatiat, tundlikkuse kadu, perifeerset sensoorsete ja motoorsete närvide kahjustust.

^f Põhineb silmaarstliku läbivaatuse leidudel.

^g Hõlmab pindmist punktkeratopaatiat, mikrotsüstilaadseid epiteelimuutusi, täpelist keerise-laadset värvumis mustrit, subepiteelset hägusust, sarvkesta epiteelidefekte ja stroomahäigust koos nägemisteravuse muutustega või ilma.

^h Hõlmab infektsioosset keratiiti ja haavandilist keratiiti.

ⁱ Tunnused või sümptomid võivad hõlmata kõrvalekaldeid maksafunktsiooni analüüsides, portaalhüpertensiooni, veenilaiendeid ja astsiiti.

^j Hõlmab albuminuuriat, albumiini esinemist uriinis, uriini albumiini/kreatiini suhte suurenemist ja mikroalbuminuuriat.

^k Hõlmab kõrvaltoimeid, mis on määratud infusiooniga seotuks. Infusioonireaktsioonid võivad

hõlmata, kuid ei piirdu, palaviku, külmavärinate, kõhulahtisuse, iivelduse, asteenia, hüpertensiooni, letargia ja tahhükardiaga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Silma kõrvaltoimed

Kolme belantamabmafodotiini ja teiste ravimeetodite kombinatsiooniuringu (n = 516), DREAMM-6 (1./2. faasi avatud annuse uurimise uuring), DREAMM-7 ja DREAMM-8 koondandmestike põhjal teatati silmakahjustustest, sealhulgas silmauuringu leidudest ja silma kõrvaltoimetest. Kõige sagedasemad (> 25%) olid nägemisteravuse langus (90%), silmauuringu leidudest lähtuvalt tehtud sarvkesta uuringu leiud (89%), ähmane nägemine (62%), kuiv silm (44%), võõrkehahatunne silmades (40%), valguskartus (37%), silmade ärritus (35%) ja silmavalu (27%).

Sarvkesta uuringu leide (keratopaatiad, näiteks pindmine punktkeratopaatia ja mikrotsüstilaadsed ladestused) teatati oftalmoloogilise uuringu leidude põhjal 1. astmena 5%-l patsientidest, 2. astmena 14%-l, 3. astmena 59%-l ja 4. astmena 12%-l. Sarvkesta haavandi (haavandilise ja infektsioosse keratiidi) juhtumeid teatati < 1%-l patsientidest (n = 5). Vähemalt ühest sarvkesta uuringu leiust või parima korrigeeritud nägemisteravusega (BCVA) seotud sündmusest (≥ 2 . aste) teatas 86%-l patsientidest.

Tabel 5 sisaldab kokkuvõtet nägemise langusest patsientidel, kellel on normaalne algtase (Snelleni ekvivalendi nägemisteravus 20/25 või parem vähemalt ühes silmas) ja sarvkesta uuringu tulemustest belantamabmafodotiini ja teiste ravimeetodite kombinatsiooni koondandmete põhjal.

Tabel 5: Esimeste silmahaiguste mediaanne kestus ja taandumine kliinilistes uuringutes (DREAMM-6, DREAMM-7, DREAMM-8; n = 516)

	BCVA kahepoolne vähenemine		Sarvkesta uuring leiud (2. ja enama astme sündmused)
	20/50 või halvem	20/200 või halvem	
Patsiendid, kellel esines sündmus, n (%)	161 (31)	8 (2)	423 (82)
Esimese avaldumise mediaanaeg (päevades)	85	99	43
Esimese sündmuse paranemine, n (%)	155 (96)	8 (100)	Pole kohaldatav
Esimese sündmuse lahenemine ^b , n (%)	145 (90) ^c	6 (75) ^c	355 (84) ^d
Esimese sündmuse lahenemise mediaanaeg, päevades (vahemik)	57 (8 908)	86,5 (22, 194)	106 (8 802)
Käimasolev esimene sündmus ^b , n (%)	16 (10)	2 (25)	68 (16)
Ravi ja järelkontrolli käigus, n (%)	3 (2)	-	4 (< 1)
Ravi katkestamine ja järelkontroll jätkub, n (%)	2 (1)	-	8 (2)
Ravi katkestamine ja järelkontroll lõppenud, n (%)	11 (7)	2 (25)	56 (13)

NA=ei kohaldata

^a Paranemiseks loeti olukorda, kus nägemisteravus ei olnud enam vähemalt ühes silmas 20/50 või 20/200 või halvem.

^b Andmete kogumise lõpu kuupäevad: DREAMM-6 – 28. veebruar 2023; DREAMM-7 – 2. oktoober 2023; DREAMM-8 – 29. jaanuar 2024.

^c BCVA (parima korrigeeritud nägemisteravuse) taastumiseks loeti vähemalt ühes silmas nägemisteravus 20/25 või parem.

^d Sarvkesta uuringu leidude taastumiseks loeti 1. raskusaste või parem silmaarstliku läbivaatuse põhjal.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

DREAMM-6, DREAMM-7 ja DREAMM-8 uuringutes (n = 516) oli infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus 6%. Peaaegu kõik infusiooniga seotud reaktsioonid teatati 1. astme (2%) ja 2. astme

(4%) reaktsioonidena, samas kui <1%-l esines 3. astme infusiooniga seotud reaktsioonid. Üks patsient katkestas ravi infusiooniga seotud reaktsioonide tõttu. Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus oli esimese infusiooni ajal 4%, teise infusiooni ajal <1% ja järgnevate infusioonide ajal 2%. Infusiooniga seotud reaktsioonid raviti 3%-l patsientidest annuse vähendamise ja 41%-l annuse edasilükkamise teel, samas kui 50% vajab täiendavat premedikatsiooni.

Trombotsütopeenia

DREAMM-6, DREAMM-7 ja DREAMM-8 uuringutes (n = 516) esines trombotsütopeenilisi tüsistusi (trombotsütopeenia ja trombotsüütide arvu vähenemine) 74%-l patsientidest. 2. astme trombotsütopeenilised sündmused esinesid 10%-l patsientidest, 3. astme 26%-l ja 4. astme 33%-l. Kliiniliselt oluline verejooks (≥ 2 . aste) esines 5%-l patsientidest, kellel esines samaaegselt madal trombotsüütide tase (astmed 3 kuni 4). Nende kliiniliselt oluliste verejooksude hulka kuulusid: trombotsütopeenia, trombotsüütide arvu vähenemine, ninaverejooks, kuseteede verejooks, hemorroidide verejooks, seedetrakti verejooks, suuverejooks, ajuverejooks ja hematuuria ning need olid 2. astme < 1%, 3. astme 2%, 4. astme 3% ja 5. astme < 1% patsientidest. Trombotsütopeenia esmakordse avaldumise mediaanaeg oli 8 päeva (vahemik: 1659). Trombotsütopeenia esmakordse avaldumise mediaankestus oli 15 päeva (vahemik: 1361). Trombotsütopeeniat raviti 35%-l patsientidest annuse vähendamise ja 44%-l annuse edasilükkamise teel, samas kui 2% vajab ravi püsivat lõpetamist.

Infektsioonid

DREAMM-6, DREAMM-7 ja DREAMM-8 uuringutes (n = 516) teatati COVID-19-st 23%-l patsientidest, kellest 4%-l oli 3. aste ja < 1%-l 4. aste. Surmlõpe esines < 1%-l patsientidest, 16%-l esines tüsistus, mis viis annuse edasilükkamiseni, samas kui < 1% vajab ravi jäädavalt lõpetamist.

DREAMM-6, DREAMM-7 ja DREAMM-8 uuringutes (n = 516) teatati kopsupõletikust 18%-l patsientidest, kellest 9%-l oli 3. aste ja < 1%-l 4. aste. Kopsupõletiku juhtudest lõppes 2% surmaga, < 1% viis annuse vähendamiseni, 11% viis annuse edasilükkamiseni ja 2% vajab ravi jäädavat lõpetamist.

DREAMM-6, DREAMM-7 ja DREAMM-8 uuringutes (n = 516) teatati COVID-19 kopsupõletikust 5%-l patsientidest, kellest 3%-l oli 3. aste ja < 1%-l 4. aste. Surmaga lõppenud tulemus esines 1%-l patsientidest, 4%-l esines tüsistus, mis viis annuse edasilükkamiseni, samas kui < 1% vajab ravi jäädavalt lõpetamist.

Eakad

DREAMM-6, DREAMM-7 ja DREAMM-8 uuringute kogumahu (n = 516) oli 226 patsienti alla 65 aasta vanad, 211 patsienti vanuses 65 kuni alla 75 aasta ning 79 patsienti vanuses 75 aastat või vanemad. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 45%-l alla 65-aastastest patsientidest, võrreldes 60%-ga 65 kuni alla 75-aastaste seas ja 56%-ga 75-aastaste ja vanemate seas. Kõige sagedasem tõsine kõrvaltoime oli kopsupõletik, mida esines 9%-l alla 65-aastastest, 17%-l 65 kuni alla 75-aastastest ning 9%-l 75-aastastest ja vanematest patsientidest.

Silma kõrvaltoimeid (3. või 4. raskusaste) esines 76%-l alla 65-aastastest patsientidest, võrreldes 79%-ga 65 kuni alla 75-aastaste seas ja 71%-ga 75-aastaste ja vanemate seas.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Belantamabmafodotiinile ei ole teadaolevat spetsiifilist antidooti. Üleannustamise kahtluse korral tuleb patsiente jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja alustada sobiva toetava raviga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, ATC-kood: L01FX15.

Toimemehhanism

Belantamabmafodotiin on humaniseeritud IgG 1 kappa monoklonaalne antikeha, mis on konjugeeritud tsütotoksilise aine mcMMAF-iga. Belantamabmafodotiin seondub raku pinna BCMA-ga ja internaliseerub kiiresti. Kasvajaraku sees vabaneb tsütotoksiline aine (cys-mcMMAF), mis häirib mikrotuubulite võrgustikku, põhjustades rakutsükli peatumise ja apoptoosi. Antikeha suurendab ka immuunsüsteemi efektorrakkude värbamist ja aktiveerimist, hävitades kasvajakke antikehadest sõltuva rakulise tsütotoksilisuse ja fagotsütoosi teel. Belantamabmafodotiini poolt indutseeritud apoptoosiga kaasnevad immunogeense rakusurma markerid, mis võivad soodustada adaptiivset immuunvastust kasvajakrakkudele.

Farmakodünaamilised toimed

Südame elektrofüsioloogia

Belantamabmafodotiin või cys-mcMMAF ei pikenda oluliselt QTc-intervalli (> 10 ms) annustes kuni 3,4 mg/kg üks kord iga 3 nädala järel.

Immunogeensus

Ravimivastaseid antikehi (*Anti-drug antibodies*, ADA) tuvastati harva. ADA mõju farmakokineetikale, efektiivsusele ega ohutusele ei täheldatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

DREAMM-7: belantamabmafodotiin kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga

Belantamabmafodotiini efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga (BVd) uuriti mitmekeskuselises, randomiseeritud (1:1), avatud III faasi uuringus, mis viidi läbi hulgimüeloomiga (*multiple myeloma*, MM) patsientidel, kellel oli retsidiiv pärast vähemalt ühte eelnevat ravikuuri.

BVd rühmas (N = 243) said patsiendid belantamabmafodotiini 2,5 mg/kg intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel iga tsükli 1. päeval; bortesomiibi 1,3 mg/m² (subkutaanselt) 1. kuni 8. tsükli (21 -päevased tsüklid) 1., 4., 8. ja 11. päeval; ja deksametasooni 20 mg (intravenoosse infusioonina või suukaudselt) bortesomiibiga ravi päeval ja järgmisel päeval. Daratumumabi, bortesomiibi ja deksametasooni (DVd) rühmas (N = 251) said patsiendid daratumumabi 16 mg/kg (i.v.) 21 -päevaste tsüklikena: igal nädalal 1. kuni 3. tsükli jooksul ja iga 3 nädala järel 4. kuni 8. tsükli jooksul. Deksametasooni ja bortesomiibi raviskeemid olid mõlemas rühmas samad. Ravi jätkus mõlemas rühmas kuni haiguse progresseerumise, surma, vastuvõetamatu toksilisuse, nõusoleku tagasivõtmise või uuringu lõpuni. Patsiendid stratifitseeriti vastavalt rahvusvahelisele staadiumite süsteemile (*Revised International Staging System*, R-ISS), varasemale bortesomiibiga kokkupuutele ja varasemate ravikuuride arvule.

Uuringusse kaasamise peamised kriteeriumid olid kinnitatud hulgimüeloomi diagnoos vastavalt Rahvusvahelise Müeloomi Töörühma (*International Myeloma Working Group*, IMWG)

kriteeriumidele, eelnev ravi vähemalt ühe hulгимüeloomi raviskeemiga ja dokumenteeritud haiguse progresseerumine viimase ravi ajal või pärast seda. Patsiendid jäeti uuringust välja, kui nad ei talunud bortesomiibi, ei olnud allunud ravile kaks korda nädalas manustatud bortesomiibiga, olid varem saanud BCMA-sihipärast ravi, neil oli käimasolev ≥ 2 . astme perifeerne neuropaatia või neuropaatiline valu või neil oli praegune sarvkesta epiteeli haigus, välja arvatud kerge punktkeratopaatia.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS), mida hindas pimemenetluse teel sõltumatu hindamiskomitee (*Independent Review Committee*, IRC) IMWG hulгимüeloomi kriteeriumide alusel.

DREAMM-7 uuringus hinnati efektiivsust kokku 494 patsiendil. Uuringueelsed demograafilised andmed ja omadused olid mõlemas rühmas sarnased, sealhulgas: mediaanvanus: 65 aastat (36% 65...74-aastased ja 14% 75-aastased või vanemad); 55% mehed, 45% naised; 83% valged, 12% aasialased, 4% mustad, < 1% segarassilised; R-ISS staadium sõeluuringul I (41%), II (53%), III (5%); 28% kõrge tsütogeneetiline risk, eelneva ravikuuri mediaanarv 1; 8% ekstramedullaarne haigus (*extramedullary disease*, EMD); ja ravi saanud patsientidest (N = 488) oli Ida onkoloogiaalase koostöörühma tulemuslikkuse staatus (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, ECOG PS) 0 (48%), 1 (48%) või 2 (4%). BVd rühmas oli 90% patsientidest eelnevalt saanud ravi proteasoomi inhibiitoriga (bortesomiib, karfilzomib, iksasomiib), 81% patsientidest oli eelnevalt ravitud immunomodulaatoriga (lenalidomiid, talidomiid, pomalidomiid) ja 67% patsientidest oli eelnevalt siiratud autoloogseid tüvirakke (*autologous stem cell transplantation*, ASCT). 9% patsientidest ei olnud allunud ravile proteasoomi inhibiitoriga ja 39% patsientidest oli reageerinud ravile immunomodulaatoriga. DVD rühmas oli 86% patsientidest eelnevalt ravitud proteasoomi inhibiitoriga (bortesomiib, karfilzomib, iksasomiib), 86% patsientidest olid eelnevalt ravitud immunomodulaatoriga (lenalidomiid, talidomiid, pomalidomiid) ja 69% patsientidest oli eelnevalt siiratud autoloogseid tüvirakke (ASCT). Kümme protsenti patsientidest ei reageerinud ravile proteasoomi inhibiitoriga ja 41% patsientidest ei reageerinud ravile immunomodulaatoriga.

Belantamabmafodotiini, bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsiooniga ravitud patsientidel oli statistiliselt oluline paranemine progressioonivabas elulemuses (PFS), üldises elulemuses (OS) ja minimaalse jääkhaiguse (MRD) negatiivsuse määras võrreldes daratumumabi, bortesomiibi ja deksametasooniga. Efektiivsuse tulemused esimese vaheanalüüsi ajal (andmete esitamise lõppkuupäev 2. oktoober 2023), välja arvatud üldise elulemuse puhul, mille andmed on esitatud teise vaheanalüüsi andmete esitamise lõppkuupäevast (7. oktoober 2024), on esitatud tabelis 6 ja joonistel. 1 ja 2.

Tabel 6: Efektiivsuse tulemused uuringus DREAMM-7

	Belantamabmafodotiin koos bortesomiibi ja deksametasooniga (BVd) ^a N = 243	Daratumumab koos bortesomiibi ja deksametasooniga (DVD) ^a N = 251
Esmane tulemusnäitaja		
Progressioonivaba elulemus (PFS)^b		
Patsientide arv (%), kellel esines sündmus	91 (37)	158 (63)
Mediaan kuudes (95% CI) ^c	36,6 (28,4, ei ole registreeritud)	13,4 (11,1, 17,5)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^d	0,41 (0,31, 0,53)	
p-väärtu ^e	<0,00001	
Teised tulemusnäitajad		
Üldine elulemus (OS)		
Patsientide arv (%), kellel esines sündmus	68 (28)	103 (41)
Mediaan kuudes (95% CI) ^c	NR (NR, NR)	NR (41, NR)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^d	0,58 (0,43, 0,79)	
p-väärtus	0.00023	

	Belantamabmafodotiin koos bortesomiibi ja deksametasooniga (BVd) ^a N = 243	Daratumumab koos bortesomiibi ja deksametasooniga (DVD) ^a N = 251
Minimaalse jääkhaiguse (MRD) negatiivsuse määr^{b, f, g}		
Patsientide protsent (95% CI)	24,7 (19,4; 30,6)	9,6 (6,2; 13,9)
p-väärtus ^h	<0,00001	

CI = usaldusvahemik; NR (*Not reached*) = saavutamata.

^a Efektiivsuse andmed põhinevad ravikavatsuse (*intent-to-treat*, ITT) populatsioonil.

^b Vastus põhines IRC-l vastavalt IMWG kriteeriumidele.

^c Brookmayeri ja Crowley meetodil.

^d Põhineb stratifitseeritud Coxi regressioonimudelil.

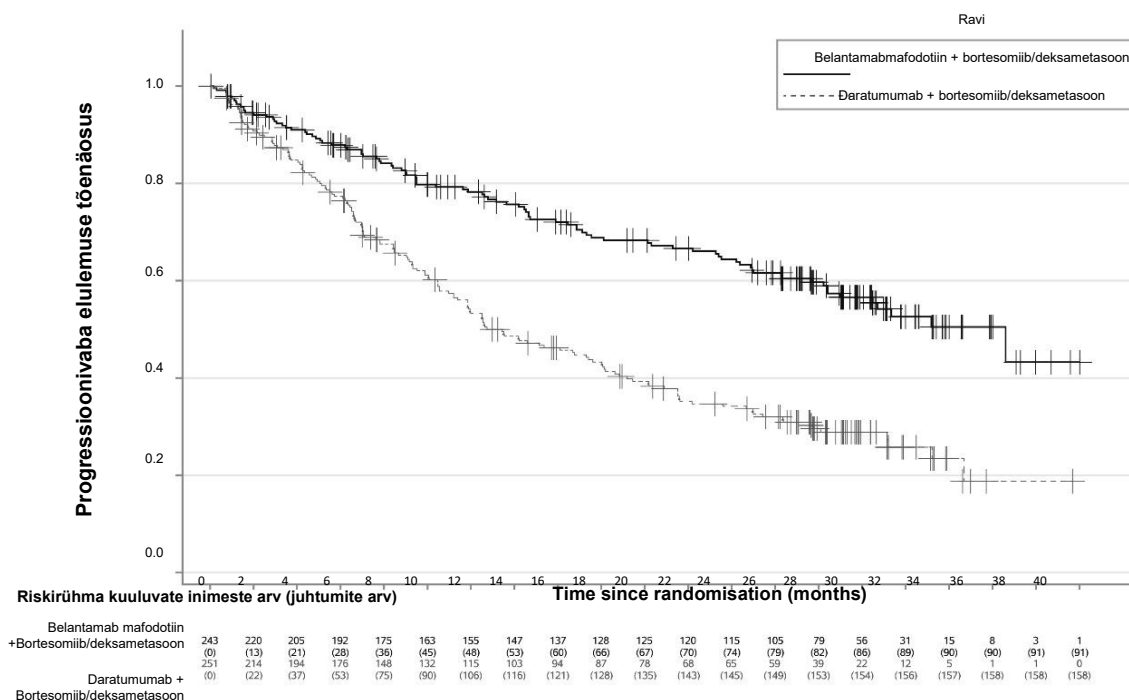
^e Ühepoolne p-väärtus, mis põhineb stratifitseeritud log-rank testil.

^f Patsientidele, kellel on täielik või parem ravivastus.

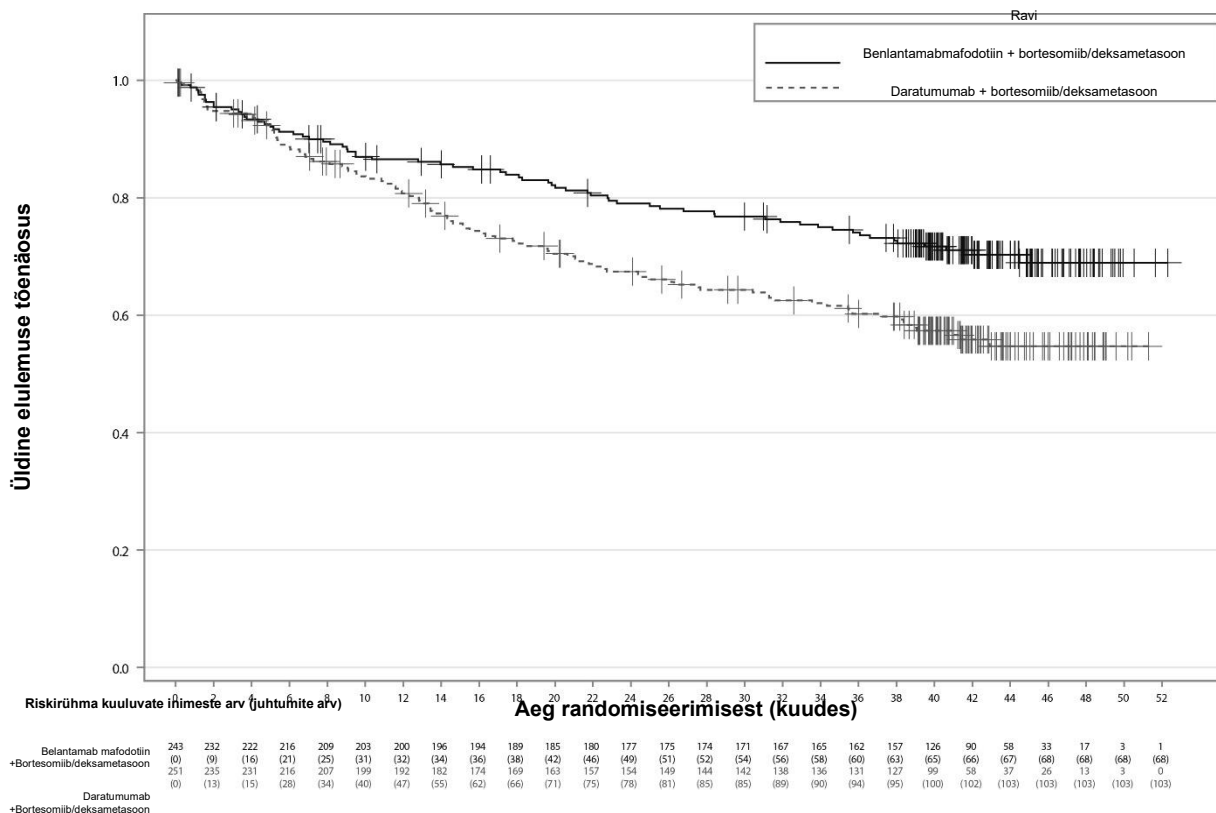
^g Hinnatud järgmise põlvkonna sekveneerimise (*Next Generation Sequencing*, NGS) abil 10^{-6} lävel.

^h Kahepoolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli testil.

Joonis 1: Kaplani-Meieri progressioonivaba elulemuse kõver IRC hinnangul uuringus DREAMM-7



Joonis 2: Kaplani-Meieri kõver üldise elulemuse kohta uuringus DREAMM-7



DREAMM-8: belantamabmafodotiin kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga
Belantamabmafodotiini efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga (BPd) uuriti mitmekeskuselises, randomiseeritud (1:1), avatud III faasi uuringus, mis viidi läbi hulгимüeloomiga (MM) patsientidel, kellel oli retsidiiv pärast vähemalt ühe eelneva ravikuuri, sh lenalidomiidiga ravi.

BPd rühmas (N = 155) said patsiendid belantamabmafodotiini 2,5 mg/kg intravenoosse infusioonina üks kord 1. tsükli 1. päeval (28-päevane tsükkel), millele järgnes belantamabmafodotiini 1,9 mg/kg intravenoosse infusioonina iga 4 nädala järel 2. tsükli 1. päeval ja edasi (28-päevased tsüklid); pomalidomiidi 4 mg (suukaudselt [PO]) manustatuna 1. kuni 21. päeval; ja deksametasooni 40 mg PO 1., 8., 15. ja 22. päeval kõigis tsüklites (28-päevased tsüklid). Pomalidomiidi, bortesomiibi ja deksametasooni (PVD) rühmas (N = 147) manustati pomalidomiidi 4 mg PO iga 3 nädala järel 1. kuni 14. päeval kõigis tsüklites (21-päevased tsüklid); bortesomiibi 1,3 mg/m² manustati subkutaanselt 1., 4., 8. ja 11. päeval 1. kuni 8. tsükli ning ≥ 9. tsükli 1. ja 8. päeval (21-päevased tsüklid). 20 mg deksametasooni manustati suukaudselt bortesomiibi manustamise päeval ja järgmisel päeval. Deksametasooni annust vähendati mõlemas rühmas poole võrra 75-aastastel ja vanematel patsientidel. Ravi mõlemas rühmas jätkati kuni haiguse progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni, nõusoleku tagasivõtmiseni, teise vähivastase ravi alustamiseni või uuringu lõpuni/surmani. Patsiendid kihitati eelnevate ravikuuride arvu, eelneva bortesomiibiga kokkupuute, eelneva CD38-vastase ravi ja rahvusvahelise staadiumisüsteemi (*International Staging System, ISS*) staatuse järgi.

Peamised sobivuskriteeriumid olid kinnitatud hulгимüeloomi diagnoos vastavalt IMWG kriteeriumidele, varasem ravi vähemalt ühe hulгимüeloomi ravivalikuga, sh lenalidomiidiga, ja dokumenteeritud haiguse progresseerumine viimase ravi ajal või pärast seda. Patsiendid jäeti uuringust välja, kui nad olid varem saanud ravi pomalidomiidiga või ei talunud seda, olid varem saanud BCMA-le suunatud ravi või neil oli praegune sarvkesta haigus, välja arvatud kerge punktkeratopaatia.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS), mida hindas pimenetlusel sõltumatu hindamiskomitee (IRC) IMWG hulgiülooli kriteeriumide alusel.

DREAMM-8 uuringus hinnati efektiivsust kokku 302 patsiendil. Uuringueelsed demograafilised andmed ja omadused olid mõlemas rühmas sarnased, sealhulgas: mediaanvanus: 67 aastat (43% vanuses 65...74 aastat ja 18% vanuses 75 aastat või vanemad); 60% mehed, 40% naised; 86% valged, 12% asiaadid, < 1% põlishavilased või muud Vaikse ookeani saarte elanikud, < 1% segarassilised; ISS staadium sõeluuringul I (59%), II (26%), III (15%); 33% kõrge tsütogeneetiline risk, eelneva ravikuuri mediaanarv 1; 10%-l esines EMD; ja ravi saanud patsientidest (N = 295) ECOG sooritusvõime 0 (55%), 1 (42%) või 2 (3%). BPd rühmas said 100% patsientidest eelnevalt ravi immunomodulaatoriga (lenalidomiid, talidomiid), 90% patsientidest said eelnevalt ravi proteasoomi inhibiitoriga (bortesomiib, karfilzomib, iksasomiib), 25% patsientidest said eelnevalt CD38-vastast ravi (daratumumab, isatuksimab) ja 64% patsientidest olid eelnevalt saanud ASCT-i. 82% patsientidest ei allunud ravile immunomodulaatoriga, 26% patsientidest ei allunud ravile proteasoomi inhibiitoriga ja 23% patsientidest ei allunud CD38-vastasele ravile. PVD rühmas said 100% patsientidest eelnevalt ravi immunomodulaatoriga (lenalidomiid, talidomiid), 93% patsientidest said eelnevalt ravi proteasoomi inhibiitoriga (bortesomiib, karfilzomib, iksasomiib), 29% patsientidest said eelnevalt CD38-vastast ravi (daratumumab, isatuksimab, anti-CD38) ja 56% patsientidest olid eelnevalt saanud ASCT-i. 76% patsientidest ei reageerinud ravile immunomodulaatoriga, 24% patsientidest ravile proteasoomi inhibiitoriga ja 24% patsientidest anti-CD38 ravile.

Belantamabmafodotiini, pomalidomiidi ja deksametasooni kombinatsiooniga ravitud patsientidel oli kogu populatsioonis statistiliselt oluline progressioonivaba elulemuse (PFS) paranemine võrreldes pomalidomiidi, bortesomiibi ja deksametasooniga. Efektiivsuse tulemused esimese vaheanalüüsi ajal (andmete kogumise lõppkuupäev 29. jaanuar 2024) on esitatud tabelis 7 ning joonistel 3 ja 4 .

Tabel 7: Efektiivsuse tulemused uuringus DREAMM-8

	Belantamabmafodotiin pluss pomalidomiid ja deksametasoon (BPd) ^a N = 155	Pomalidomiid koos bortesomiibi ja deksametasooniga (PVD) ^a N = 147
Esmane tulemusnäitaja		
Progressioonivaba elulemus (PFS) ^b		
Patsientide arv (%), kellel esines sündmus	62 (40)	80 (54)
Mediaan kuudes (95% CI) ^{c, d, e}	NR (20,6, NR)	12,7 (9,1, 18,5)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^f	0,52 (0,37, 0,73)	
p-väärtus ^g	<0,001	
Teised tulemusnäitajad ^h		
Üldine elulemus (OS)		
Patsientide arv (%), kellel esines sündmus	49 (32)	56 (38)
Mediaan kuudes (95% CI) ^e	NR (33, NR)	NR (25,2, NR)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^f	0,77 (0,53, 1,14)	
Minimaalse jääkhaiguse (MRD) negatiivsuse määr ^{b,i,j}		
Patsientide protsent (95% CI)	23.9 (17.4, 31.4)	4.8 (1.9, 9.6)

CI = usaldusvahemik; NR = saavutamata.

^a Efektiivsuse andmed põhinevad ravikavatsuse (ITT) populatsioonil.

^b Vastus põhines IRC-l vastavalt IMWG kriteeriumidele.

^c Brookmeyer ja Crowley .

^d Jälgimisperioodi mediaanväärtus 21,8 kuud.

^e Andmete esitamise lõppkuupäeval (29. jaanuar 2024) .

^f Põhineb stratifitseeritud Coxi regressioonimudelil.

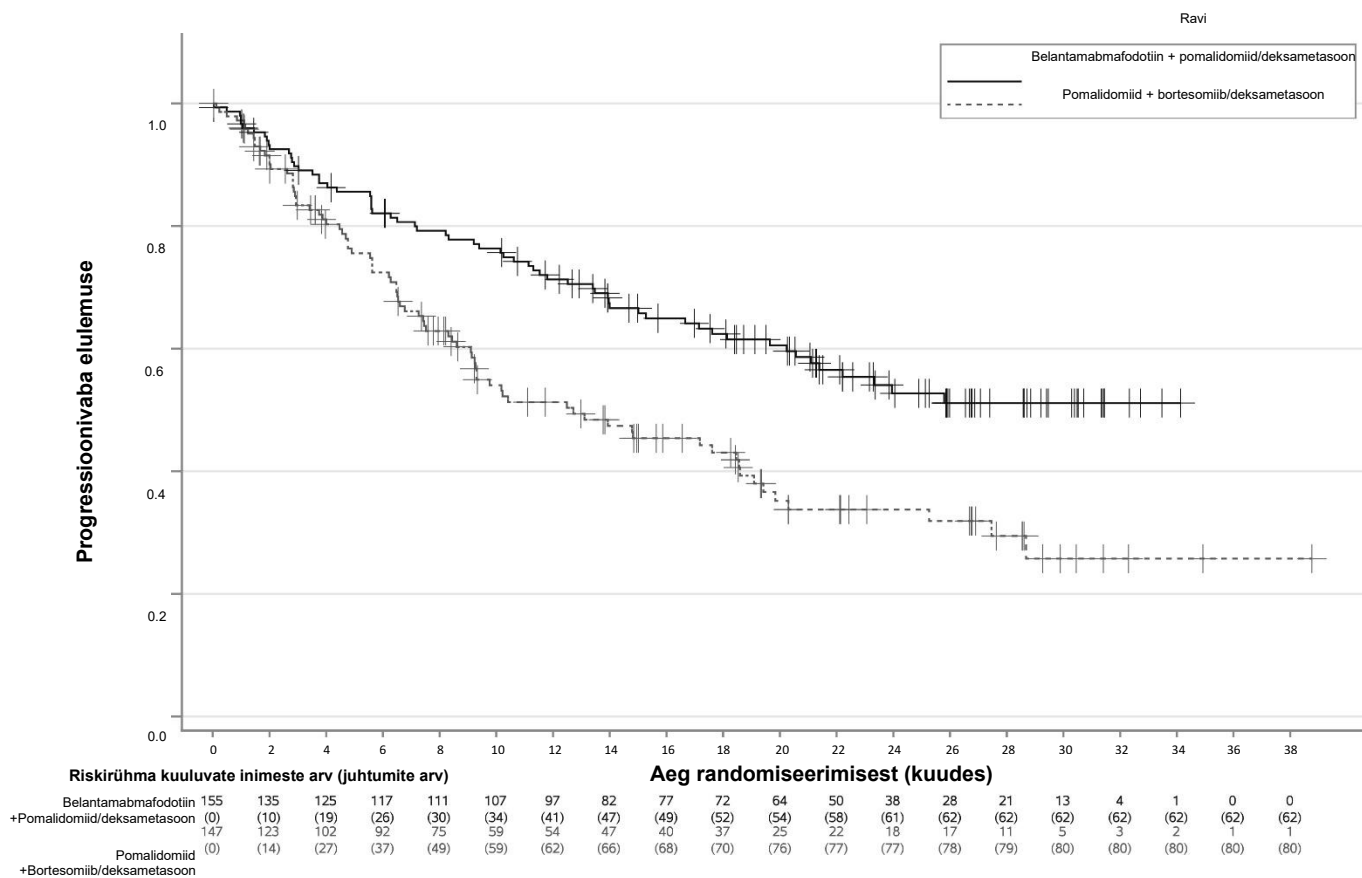
^g Ühepoolne p-väärtus, mis põhineb stratifitseeritud log-rank testil.

^h Tulemused ei ole statistiliselt olulised.

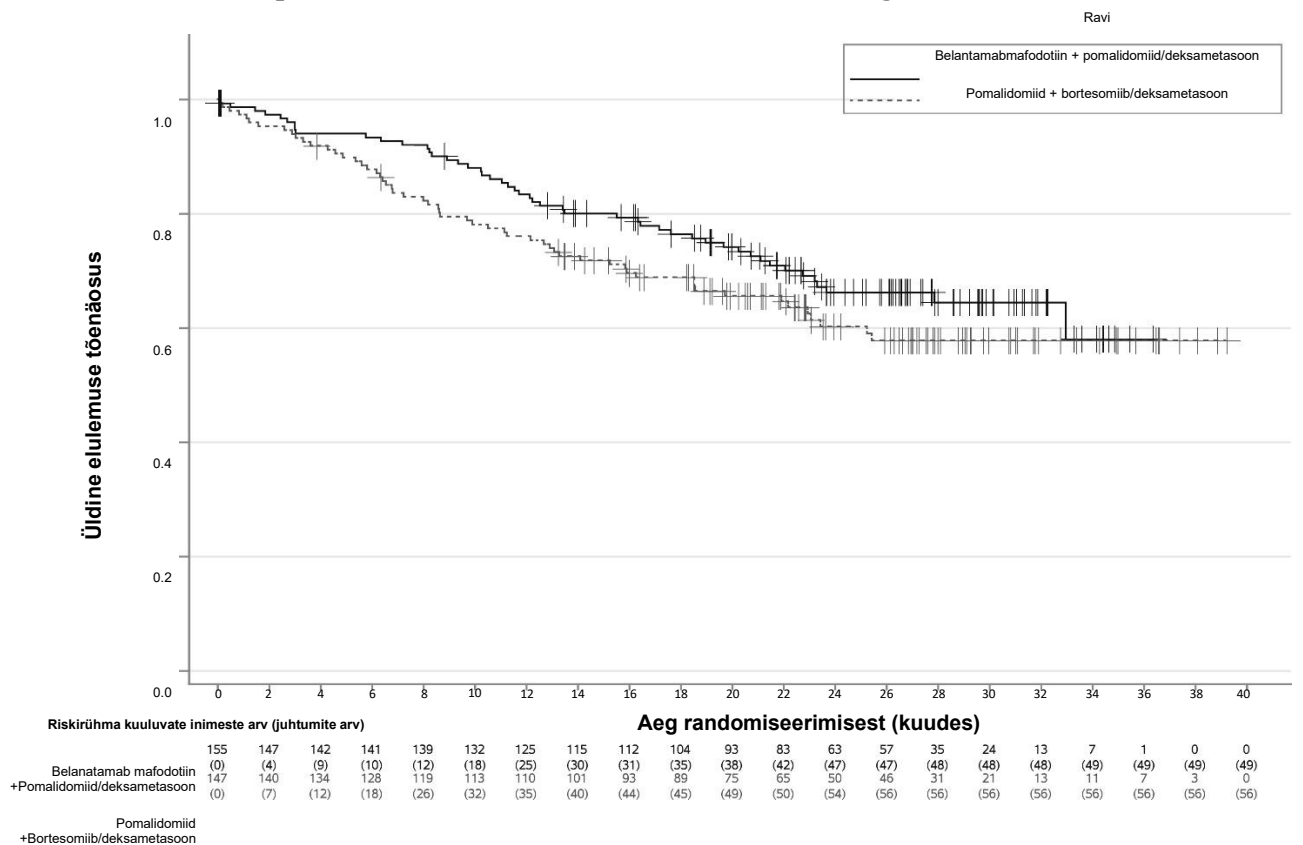
ⁱ Patsientidele, kellel on täielik või parem ravivastus.

^j Hinnatud NGS-meetodil lävitasemel 10^{-5} .

Joonis 3: Kaplani-Meieri progressioonivaba elumuse kõver IRC järgi uuringus DREAMM-8



Joonis 4: Kaplani-Meieri kõver üldise elumuse kohta uuringus DREAMM-8



Lapsed

Euroopa Ravimiamet on loobunud kohustusest esitada Blenrepi uuringute tulemused hulгимüeloomi laste kõigi alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Belantamabmafodotiini ADC maksimaalne kontsentratsioon saavutati infusiooni lõpus või vahetult pärast seda, samas kui cys-mcMMAF kontsentratsioonid saavutasid haripunkti umbes 24 tundi pärast manustamist.

Tabel 8 kirjeldab belantamabmafodotiini farmakokineetikat annuse 2,5 mg/kg kohta tsükli 1 esimesel päeval, 3-nädalase intervalli lõpus.

Tabel 8: Belantamabmafodotiini farmakokineetika esimese 3-nädalase intervalli lõpus^a

	AUC ^b	C _{avg21}	C _{max}	C _{tau}
ADC (%)	3 950 mcg•h/ml (30.6)	7.83 mcg/ml (30.6)	43.7 mcg/ml (22.1)	2.03 mcg/ml (62.5)
cys-mcMMAF (%)	94.2 ng•h/ml (42.3)	0.243 ng/ml (42.4)	0.976 ng/ml (45.3)	–

ADC (*antibody drug conjugate*) = antikeha-ravimi konjugaat; AUC (*area under the curve*) = pindala kontsentratsiooni-aja kõvera all; C_{avg21} = belantamabmafodotiini keskmine kontsentratsioon 21 päeva jooksul; C_{max} = maksimaalne plasmakontsentratsioon; C_{tau} = kontsentratsioon annustamisintervalli lõpus.

^a Andmed esitatud geomeetrilise keskmisena (%CV), tuginedes populatsioonipõhiste PK mudelitele.

^b ADC puhul on AUC_(0–21 päeva) ja cys-mcMMAF puhul AUC_(0–7 päeva).

Belantamabmafodotiini (ADC) akumuleerumine oli minimaalne kuni mõõdukas (3. ja 1. tsükli suhe oli C_{max} puhul 1,13 ja AUC puhul 1,58) ning cys-mcMMAF-i akumuleerumine oli ebaoluline, nagu täheldati kliinilistes uuringutes iga 3 nädala järel manustatava annustamisskeemi korral.

Jaotumine

In vitro näitas cys-mcMMAF inimese plasmas kontsentratsioonist sõltuvat madalat valkudega seondumist (70% seondumata kontsentratsioonil 5 ng/ml).

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli belantamabmafodotiini püsikontsentratsiooni jaotusruumala geomeetriline keskmine (geomeetriline variatsioonikordaja, %) 10,81 (22%).

Biotransformatsioon

Belantamabmafodotiini monoklonaalse antikeha osa peaks läbima proteolüüsi väikesteks peptiidideks ja üksikuteks aminohapeteks kõikjal esinevate proteolüütiliste ensüümide abil. Cys-mcMMAF-il oli inimese maksa S9 fraktsiooni inkubatsiooniuringutes piiratud metaboolne kliirens.

Ravimite koostoimed

In vitro uuringud näitasid, et cys- -mcMMAF ei ole tsütokroom P450 ensüümide inhibiitor, indutseerija ega tundlik substraat, kuid on orgaaniliste anioonide transportivate polüpeptiidide (*organic anion transporting polypeptide*, OATP)1B1 ja OATP1B3, multiravimiresistentsusega seotud valgu (*multidrug resistance-associated protein*, MRP)1, MRP2, MRP3, sapisoolade ekspordipumba (*bile salt export pump*, BSEP) substraat ja võimalik, et P-glükoproteiini (P- -gp) substraat. Kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid nende ensüümide ja transporterite inhibiitorite või indutseerijatega ei ole oodata.

Eritumine

Belantamabmafodotiini monoterapiiana või kombinatsioonis teiste ravimitega ravitud patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli belantamabmafodotiini (ADC) esialgne süsteemne kliirens (CL) geomeetriline keskmine (geomeetriline variatsioonikordaja), 0,901 l/ööpäevas (40%) ja eliminatsiooni poolväärtusaeg 13 päeva (26%). Pärast ravi oli tasakaalukontsentratsiooni CL 0,605 l/ööpäevas (43%) ehk ligikaudu 33% madalam kui esialgne süsteemne CL, eliminatsiooni poolväärtusajaga 17 päeva (31%).

Pärast 1. tsükli annust ei olnud uriiniga eritunud intaktse cys-mcMMAF-i osakaal oluline (ligikaudu 18% annusest) ning teiste MMAF-iga seotud metaboliitide esinemist ei täheldatud.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Belantamabmafodotiini farmakokineetika on soovitatavas annusvahemikus annusega proportsionaalne, kliirens väheneb aja jooksul.

Eripopulatsioonid

Eakad

32...89-aastaste patsientide populatsiooni põhjal ei olnud vanus populatsiooni farmakokineetika analüüsides oluliseks muutujaks.

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientidel (eGFR 15...29 ml/min, n = 8) vähenes belantamabmafodotiini C_{max} 23% ja AUC_(0-tau) vähenes 16% võrreldes normaalse neerufunktsiooni või kerge neerukahjustusega patsientidega (eGFR ≥ 60 ml/min, n = 8). Cys-mcMMAF-i puhul vähenesid C_{max} ja AUC_(0-168h) vastavalt 56% ja 44% võrreldes normaalse neerufunktsiooni või kerge neerukahjustusega patsientidega. Neerufunktsioon (eGFR 12...150 ml/min) ei olnud oluline muutuja populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides, mis hõlmasid normaalse neerufunktsiooni, kerge (eGFR 60...89 ml/min), mõõduka (eGFR 30...59 ml/min) või raske neerukahjustusega (eGFR < 30 ml/min, mis ei vaja dialüüsi) patsiente. Lõppstaadiumis neeruhaigusega (eGFR < 15 ml/min, mis vajab dialüüsi, n = 5) patsientidel ei täheldatud mõju belantamab mafodotiini farmakokineetikale.

Belantamabmafodotiini ei ole molekulmassi suuruse tõttu eeldatavasti dialüüsi teel eemaldatav. Kuigi vaba cys-mcMMAF-i saab dialüüsi teel eemaldada, on cys-mcMMAF-i süsteemne ekspositsioon väga madal ja ekspositsiooni-vastuse analüüsi põhjal ei ole näidatud seost efektiivsuse ega ohutusega.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole ametlikke uuringuid läbi viidud. Maksafunktsioon vastavalt Riikliku Vähiinstituudi Organfunktsiooni Düsfunksiooni Töörühma klassifikatsioonile ei olnud oluliseks muutujaks populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides, mis hõlmasid normaalse maksafunktsiooniga, kerge (üldbilirubiin > ULN kuni ≤ 1,5 × ULN ja mis tahes ASAT või üldbilirubiin ≤ ULN koos ASAT > ULN) või mõõduka maksakahjustusega (üldbilirubiin > 1,5 × ULN kuni ≤ 3 × ULN ja mis tahes ASAT) patsiente. Mõõduka (n = 5) või raske maksakahjustusega (n = 1, üldbilirubiin > 3 × ULN ja mis tahes ASAT) patsientide kohta populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides on andmed piiratud.

Kehakaal

Kehakaal (37 kuni 170 kg) oli populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides oluline muutuja, kuid seda mõju korrigeeritakse kaaluga -proportsionaalse annustamisskeemi abil (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogia ja/või farmakoloogia loomadel

Mittekliinilistes uuringutes olid rottidel ja ahvidel täheldatud peamised kõrvaltoimed (mis olid otseselt seotud belantamabmafodotiiniga) soovitatava kliinilise annusega 2,5 mg/kg sarnase annuse korral maksaensüümide aktiivsuse tõus, mis mõnikord oli seotud hepatotsellulaarse nekroosiga vastavalt annuste ≥ 10 ja ≥ 3 mg/kg korral, ning alveolaarsete makrofaagide arvu suurenemine koos eosinofiilse materjaliga kopsudes annuste ≥ 3 mg/kg korral (ainult rottidel). Enamik loomadel täheldatud leide olid seotud tsütotoksilise ravimi konjugaadiga, munandites ja kopsudes täheldatud histopatoloogilised muutused ei olnud rottidel pöörduvad.

Rottidel ja küülikutel täheldati sarvkesta epiteeli üksikute rakkude nekroosi ja/või sarvkesta epiteelirakkude mitoosi suurenemist. Küülikutel täheldati sarvkesta strooma põletikku, mis oli seotud pindmise hägususe ja vaskularisatsiooniga. Belantamabmafodotiin omastati rakkudesse kogu kehas mehhanismi kaudu, mis ei olnud seotud BCMA retseptori ekspressiooniga rakumembraanil.

Kartsinogenees/mutagenees

Belantamabmafodotiin oli genotoksiline *in vitro* mikrotuumade skriiningtestis inimese lümfotsüütides, mis on kooskõlas cys-mcMMAF-vahendatud mikrotuubulite häirimise farmakoloogilise toimega, mis põhjustab aneuploidsust.

Belantamabmafodotiiniga ei ole kartsinogeensuse ega lõplikke genotoksilisuse uuringuid läbi viidud.

Reproduktiivtoksikoloogia

Belantamabmafodotiini võimalike mõjude hindamiseks reproduktiivsusele või arengule ei ole loomkatseid läbi viidud. Toimemehhanism on kiiresti jagunevate rakkude hävitamine, mis mõjutaks arenevat embrüot, millel on kiiresti jagunevad rakud. Samuti on potentsiaalne pärilike muutuste oht aneuploidsuse kaudu emasloomade sugurakkudes.

Loomadel on täheldatud mõju isas- ja emasloomade suguelunditele annuste ≥ 10 mg/kg korral, mis on ligikaudu 4 korda suurem kliinilisest annusest. Rottide munasarjades täheldati luteiniseerunud mitteovulatoorseid folliikuleid pärast 3-nädalast annust. Isasloomade suguelunditel esinenud kõrvaltoimed, mis rottidel korduva annuse manustamise järgselt progresseerusid, hõlmasid seemnejuhade märkimisväärset degeneratsiooni/atroofiat, mis üldiselt ei pöördunud pärast annustamise lõpetamist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumtsitraatdihüdraat
Sidrunhappemonohüdraat (E330)
Trehaloosdihüdraat
Dinaatriumedetaat
Polüsorbaat 80 (E433)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata viaal

4 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Lahustatud ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 tunni jooksul toatemperatuuril (20 °C...25 °C) ja 4 tunni jooksul külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Lahjendatud lahus

Lahjendatud infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul toatemperatuuril (20 °C...25 °C) ja 24 tunni jooksul külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2...8 °C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahustamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blenrep 70 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

6 ml I tüüpi klaasist viaal, mis sisaldab 70 mg pulbrit ja mis on suletud bromobutüülkummist punnkorgi ja alumiiniumist ümbrisega, millel on eemaldatava plastkate.

Pakendi suurus: 1 viaal

Blenrep 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

6 ml I tüüpi klaasist viaal, mis sisaldab 100 mg pulbrit ja mis on suletud bromobutüülkummist punnkorgi ja alumiiniumist ümbrisega, millel on eemaldatava plastkate.

Pakendi suurus: 1 viaal

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Blenrepi käsitlemisel ja ettevalmistamisel tuleb olla ettevaatlik. Järgige vähivastaste ravimite nõuetekohase käsitlemise ja hävitamise protseduure.

Infusioonilahuse valmistamine

Blenrep on tsütotoksiline vähivastane ravim. Tuleb järgida nõuetekohaseid käsitlemisprotseduure. Ravimi lahustamisel ja lahjendamisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat.

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

Lahustamine

1. Võtke Blenrepi viaal(id) külmkapist välja ja laske umbes 10 minutit toatemperatuurini soojeneda.

2. Lahustage iga 70 mg-se viaali sisu 1,4 ml süsteveega, et saada kontsentratsioon 50 mg/ml. Lahustumise soodustamiseks keerutage viaali õrnalt. Ärge loksutage.

Lahustage iga 100 mg-se viaali sisu 2 ml süsteveega, et saada kontsentratsioon 50 mg/ml. Keerake viaali õrnalt, et soodustada lahustumist. Ärge loksutage.

3. Kontrollige valmistatud lahust visuaalselt tahkete osakeste puudumise ja värvuse muutuse suhtes. Valmistatud lahus peaks olema selge kuni kergelt pärleдав, värvitu kuni kollane või pruun vedelik. Kui seal on lisaks poolläbipaistvatele kuni valgetele valgulistele osakestele muid võõrosakesi, tuleb valmistatud lahus hävitada.

Lahjendus

1. Tõmmake süstlaga igast viaalist arvutatud annuse jaoks vajalik kogus lahust.
2. Lisage vajalik kogus Blenrepi infusioonikotti, mis sisaldab 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Segage lahjendatud lahust kotti õrnalt ümber pöörates. Lahjendatud lahuse lõppkontsentratsioon peaks olema vahemikus 0,2 mg/ml kuni 2 mg/ml. Ärge loksutage.
3. Hävitage kõik kasutamata Blenrepi lahuse jäägid.

Kui lahjendatud lahust kohe ei kasutata, võib seda enne manustamist hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 24 tundi. Külmkapis hoidmisel laske lahjendatud lahusel enne manustamist toatemperatuurini soojeneda. Lahjendatud lahust võib toatemperatuuril (20 °C...25 °C) hoida maksimaalselt 6 tundi (kaasa arvatud infusiooniaeg).

Manustamine

1. Manustage lahjendatud lahust ainult intravenoosse infusioonina ja ligikaudu 30 minuti jooksul, kasutades polüvinüülkloriidist või polüolefiinist infusioonikomplekti. Juhul kui manustamisaeg võib pikeneda üle 30 minuti minutit, ärge ületage lubatud 6-tunnist kasutusaega, sh nii annuse ettevalmistamine kui ka manustamine.

Lahjendatud lahuse filtreerimine ei ole vajalik. Kui lahjendatud lahus siiski filtreeritakse, on soovitatav kasutada 0,2 µm või 0,22 µm polüetersulfoonil (PES) põhinevat filtrit.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Blenrep 70 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
EU/1/25/1948/001

Blenrep 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
EU/1/25/1948/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://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**

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

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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 (PSUR)**

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 veebiportaalil.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI 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**

Enne Blenrepi turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima õppematerjalide sisu ja vormingu, sh kommunikatsioonivahendid, levitamisviisid ja kõik muud programmi aspektid.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Blenrepi turustatakse, on kõigil tervishoiutöötajatel, kes eeldatavasti Blenrepi välja kirjutavad või väljastavad, ja Blenrepi saavatel

patsientidel juurdepääs järgmistele õppematerjalidele/neile antakse need materjalid, mida levitatakse vastavalt riiklike pädevate asutuste kokkulepitud rakenduskavadele:

- Tervishoiutöötajatele mõeldud õppematerjalid
- Patsiendikoolitusmaterjalid
- Patsiendikaart

Tervishoiutöötajatele mõeldud õppematerjalid sisaldavad järgmisi põhisõnumeid:

- Üksikasjalik teave belantamabmafodotiini silmamõjude kohta, sh õige raskusastme hindamine
- Kirjeldus nõutavatest silmauuringutest patsientidele, kes saavad belantamabmafodotiini enne iga esimest nelja belantamabmafodotiini annust ja seejärel vastavalt kliinilisele näidustusele:
 - Pilulambi uuring, et saada üksikasjalikku teavet belantamabmafodotiini mõju kohta silmale, sh sarvkesta uuring, sellised leiud nagu pindmine punktkeratopaatia, mikrotsüstilaadsed epiteeli muutused ja hägusus, koos nägemisteravuse muutustega või ilma.
 - Parima korrigeeritud nägemisteravuse mõõtmine annab mõõtu sarvkesta uuringu leidude mõjust nägemisteravusele.
- Patsiendi nõustamise käigus edastatavad põhisõnumid:
 - Patsiente tuleb teavitada, et ravi ajal võivad tekkida silma kõrvaltoimed.
 - Patsientidele tuleb soovitada ravi ajal manustada säilitusainevalu kunstpisaraid vähemalt 4 korda ööpäevas.
 - Patsiendid peaksid ravi lõpuni kontaktläätsede kandmist vältima.
 - Silma kõrvaltoimete ilmnemisel peaksid patsiendid konsulteerima oma hematoloogi/onkoloogiga.

Patsiendi õppematerjalid sisaldavad järgmisi põhisõnumeid:

- Belantamabmafodotiiniga ravi ajal tekkida võivate silmaprobleemide kirjeldus.
- Enne iga esimest nelja belantamabmafodotiini annust ja seejärel vastavalt kliinilisele näidustusele tuleb teha silmauuringud.
- Silma anatoomia ja füsioloogia põhiandmed ning silmauuringute kirjeldus.
- Silmaprobleemidega patsientidel võib olla vajalik belantamabmafodotiini annuse kohandamine, mis tähendab kas annuse vähendamist või annustevahelise aja muutmist. Arst võib paluda teil pöörduda ka silmaarsti poole.
- Rääkige oma hematoloogile/onkoloogile kõikidest nägemis- või silmaprobleemidest.
- Kui teil tekivad belantamabmafodotiini võtmise ajal nägemise muutused, võtke ühendust oma hematoloogi/onkoloogiga.
- Arst palub teil ravi ajal kasutada silmatilku, mida nimetatakse säilitusainetevabadeks kunstpisarateks. Manustage neid vastavalt juhistele.
- Silmatilkade ja kohtumiste järgimisekontroll.

Patsiendikaart sisaldab järgmisi põhisõnumeid:

- Näitab, et patsienti ravitakse belantamabmafodotiiniga, mis teadaolevalt põhjustab tõsiseid silmakahjustusi (sh keratopaatiat), ning sisaldab ravimit välja kirjutanud hematoloogi/onkoloogi ja erakorralise meditsiini arsti kontaktandmeid.
- Esitada arstile regulaarsete järelkontrollide ajal.
- Patsiendid peavad esitama patsiendikaardi apteekrile, et leida säilitusainetevabasid kunstpisaraid kasutamiseks vastavalt juhistele.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

BLNREP 70 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
belantamabmafodotiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 70 mg belantamabmafodotiini (pärast manustamiskõlblikuks muutmist 50 mg/ml).

3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab: naatriumsitraatdihüdraat, sidrunhappemonohüdraat, trehaloosdihüdraat, dinaatriumedetaat, polüsorbaat 80. Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pulber infusioonilahuse kontsentraadi valmistamiseks.
1 viaal.

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

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1948/001

13. PARTII NUMBER

Lot

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 70 mg kontsentraadipulber
belantamabmafodotiin
IV
tsütotoksiline

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

70 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

BLNREP 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
belantamabmafodotiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab: naatriumsitraatdihüdraat, sidrunhappemonohüdraat, trehaloosdihüdraat, dinaatriumedetaat, polüsorbaat 80. Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pulber infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks.
1 viaal.

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. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1948/002

13. PARTII NUMBER

Lot

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. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Blenrep 70 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber **Blenrep 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 Blenrep ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Blenrepi kasutamist
3. Kuidas Blenrepi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Blenrepi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Blenrep ja milleks seda kasutatakse

Blenrep sisaldab toimeainet belantamabmafodotiin. Seda kasutatakse koos teiste vähiravimitega täiskasvanute raviks, kellel on luuüdi vähk nimega hulgemüeloom.

Belantamabmafodotiin koosneb *monoklonaalsest antikehast*, mis on seotud tsütotoksilise ainega (teatud tüüpi vähiravim). Monoklonaalne antikeha on valk, mis on loodud hulgemüeloomi vähirakkude leidmiseks teie kehas ja nende külge kinnitumiseks. Kui see on vähirakkudega seotud, vabaneb tsütotoksiline aine rakkude sees ja hävitab need.

Blenrepi manustatakse teile koos teiste hulgemüeloomi raviks kasutatavate vähiravimitega:

- bortsesomiib ja deksametasoon või
- pomalidomiid ja deksametasoon.

On oluline, et te loeksite ka nende teiste ravimite pakendi infolehti. Kui teil on nende ravimite kohta küsimusi, pöörduge oma arsti poole.

2. Mida on vaja teada enne Blenrepi kasutamist

BLENREPi 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

Blenrepi manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui teil on:

Silmaprobleemid

See ravim võib põhjustada silmas pindmisi muutusi, mis omakorda võivad viia nägemise muutusteni, nägemise hägustumiseni ja silmade kuivuseni.

Enne iga ravimi esimest nelja annust peaks silmaarst teil silmakontrolli tegema. Ravi ajal Blenrepiga võib arst teile määrata täiendavaid silmauuringuid. Isegi kui teie nägemine tundub hea, on oluline, et te laseksite selle ravimiga ravi ajal oma silmi kontrollida, sest mõned muutused võivad toimuda ilma sümptomiteta ja olla nähtavad ainult silmauuringul.

➔ **Ärge kandke ravi ajal kontaktläätsi**, välja arvatud juhul, kui silmaarst on seda soovitanud.

Arst palub teil kasutada silmatilku, mida nimetatakse säilitusaineteta kunstpisarateks, vähemalt 4 korda ööpäevas ravi ajal silmade niisutamiseks ja määrimiseks. Peate neid kasutama vastavalt juhistele.

Rääkige oma arstile, kui märkate muutusi oma nägemises. Arst võib annust vähendada või muuta annuste vahelist aega. Arst võib paluda teil ka silmaarsti juures käia.

➔ **Pöörduge arsti poole**, kui teil on ähmane nägemine või muid silmaprobleeme.

Ebanormaalsed verevalumid ja verejooksud

Blenrep võib vähendada vereliistakuteks nimetatavate vererakkude arvu, mis aitavad verd hüübida. Madala trombotsüütide taseme (*trombotsütopeenia*) sümptomiteks on:

- ebanormaalsed verevalumid naha all,
- tavapärasest pikem veritsus pärast vereanalüüsi või nahalõikust,
- verejooks ninast või igemetest või tõsisem verejooks.

Arst teeb teile enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal Blenrepiga vereanalüüse, et kontrollida, kas teie trombotsüütide tase on normaalne.

➔ **Rääkige oma arstile**, kui teil tekib ebanormaalne verejooks või verevalumid või mis tahes sümptomid, mis teid muretsema panevad.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Blenrepi manustatakse tilguti (*infusiooni*) teel veeni. Mõnedel infusiooni saavatel inimestel tekivad *infusiooniga seotud reaktsioonid*. Need reaktsioonid võivad tekkida infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni. Harvadel juhtudel võib teil tekkida raske allergiline reaktsioon, mis võib hõlmata näo, huulte, suu, keele või kurgu turset, neelamis- või hingamisraskusi või sügelevat löövet (*nõgestõbi*).

➔ Infusiooniga seotud reaktsiooni kohta vt lõik 4.

➔ **Pöörduge viivitamatult arsti poole**, kui arvate, et teil võib olla allergiline reaktsioon.

Kui teil on varem tekkinud reaktsioon selle ravimi või mõne muu ravimi infusioonile:

➔ Enne uue infusiooni saamist **teavitage sellest oma arsti või meditsiiniõde**.

Kopsupõletik

Mõnel Blenrepi saanud inimestel on tekkinud raske ja eluohtlik kopsupõletik (*pneumoonia*).

Kopsupõletiku võimalike sümptomite hulka kuuluvad:

- õhupuudus,
- valu rinnus,
- köha teke või süvenemine.

Kui teil tekivad kopsupõletiku sümptomid, võib arst otsustada ravi Blenrepiga edasi lükata või lõpetada.

➔ **Rääkige oma arstile** kui teil tekivad kopsuprobleemid või hingamisega seotud sümptomid, mis teid muretsema panevad.

Kui teil on või on varem olnud B-hepatiidi infektsioon

Rääkige oma arstiga, kui teil võib olla või on varem olnud B-hepatiidi infektsioon. See ravim võib põhjustada infektsiooni taasaktiveerumist. Arst võib teid enne ravi ja ravi ajal infektsiooninähtude suhtes kontrollida.

- ➔ **Rääkige oma arstile**, kui märkate mõnda järgmistest nähtudest või sümptomitest: süvenev väsimus, naha või silmavalgete kollasus ja tume uriin. Kui teil on B-hepatiidi infektsiooni sümptomid, võib arst otsustada ravi Blenrepiga edasi lükata või lõpetada.

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole ette nähtud kasutamiseks alla 18-aastastel lastel ega noorukitel .

Muud ravimid ja Blenrep

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

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

Ei ole teada, kas Blenrep mõjutab sündimata last. Selle ravimi kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav.

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või plaanite rasestuda:

- ➔ Enne selle ravimi manustamist **rääkige sellest oma arstile**.

Kui te olete naine , kes võib rasestuda:

- Enne Blenrepiga ravi alustamist palub arst teil teha rasedustesti .
- Ravi ajal ja 4 kuud pärast viimast Blenrepi annust peate kasutama efektiivset **rasestumisvastast vahendit**.

Kui oled mees , kes võiks lapse isaks saada:

- Ravi ajal ja 6 kuud pärast viimast Blenrepi annust peate kasutama efektiivset **rasestumisvastast vahendit**.

Imetamine

Ei ole teada, kas Blenrep eritub rinnapiima. Te ei tohi ravi ajal ja 3 kuud pärast selle ravimi viimast annust last rinnaga toita .

Rääkige oma arstiga, kui te toidate last rinnaga või plaanite seda teha.

Viljakus

Meestele ja naistele, keda hakatakse selle ravimiga ravima ja kes soovivad lapsi saada, on soovitatav viljakusnõustamine.

Autojuhtimine ja masinate käsitlemine

Blenrep võib põhjustada nägemisprobleeme, mis võivad mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

- ➔ **Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid enne**, kui olete kindel, et teie nägemine pole mõjutatud. Kui te pole kindel, pidage nõu oma arstiga.

Blenrep sisaldab polüsorbaati ja naatriumi

See ravim sisaldab 0,28 mg polüsorbaati 80-t (E433) ühes 70 mg viaalis ja 0,4 mg polüsorbaati 80-t

(E433) ühes 100 mg viaalis, mis vastab 0,2 mg/ml polüsorbaat 80-le igas viaalis. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Rääkige oma arstile, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

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

3. Kuidas Blenrepi kasutada

Teie arst otsustab Blenrepi õige annuse. Annus arvutatakse teie kehakaalu põhjal.

Blenrepi manustatakse koos teiste hulgmüeloomi raviks kasutatavate ravimitega.

- Bortesomiibi ja deksametasooniga koosmanustamisel on Blenrepi soovitatav algannus 2,5 mg kehakaalu kilogrammi kohta iga 3 nädala järel.
- Pomalidomiidi ja deksametasooniga koosmanustamisel on Blenrepi soovitatav algannus esimese annusena 2,5 mg kehakaalu kilogrammi kohta ja seejärel iga 4 nädala järel 1,9 mg kehakaalu kilogrammi kohta.

Teie arst või meditsiiniõde manustab teile seda ravimit tilguti (*infusioonina*) veeni 30 minuti jooksul.

Arst lepib teiega kokku, mitu ravikuuri on vaja. Ravi jätkub seni, kuni teie haigus süveneb või teil tekivad vastuvõetamatud kõrvaltoimed. Arst arutab teiega ravi kestust.

Enne infusiooni peate silma panema niisutavaid ja määrivaid silmatilku (*säilitusaineta kunstpisarad*). Ravi ajal Blenrepiga ajal peate silmatilku kasutama vähemalt 4 korda ööpäevas.

➔ **Lugege** selle infolehe 2. lõigus jaotises „Silmaprobleemid” olevat teavet.

Kui teile manustatakse Blenrepi rohkem kui ette nähtud

Selle ravimi annab teile arst või meditsiiniõde. Ebatõenäolisel juhul, kui teile manustatakse liiga palju ravimit (üledoos), jälgib arst teid kõrvaltoimete suhtes.

Blenrepi annus jääb vahele

Ravi toimimise tagamiseks on väga oluline käia kõigil oma vastuvõttudel. Kui te jääte vastuvõttule tulemata, leppige esimesel võimalusel kokku uus aeg.

➔ Võtke ühendust oma arsti või haiglaga niipea kui võimalik, et oma aega muuta.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Tõsised kõrvaltoimed

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Pöörduge viivitamatult arsti poole, kui teil tekivad järgmised tõsised kõrvaltoimed:

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

- COVID-19. Sümptomiteks võivad olla:
 - palavik
 - külmavärinad
 - köha
 - kurguvalu

- nina kinnisus või nohu
- uus maitse- või lõhnakaotus.
- kopsupõletik (*pneumoonia*). Sümptomiteks võivad olla:
 - õhupuudus
 - valu rinnus
 - köha teke või süvenemine.
- ebanormaalsed verevalumid ja verejooksud, mis on tingitud vere hüübimist soodustavate vererakkude, trombotsüütide, väikesest arvust (*trombotsütopeenia*)
 - ➔ **Lugege** selle infolehe 2. lõigus olevat **teavet** jaotises „Ebanormaalsed verevalumid ja verejooksud”.
- madal valgeliblede arv (*neutropeenia*), mis võib suurendada infektsioonide riski. Sümptomiteks võivad olla:
 - palavik
 - külmavärinad
 - väsimustunne.
- palavik (*püreksia*). Sümptomiteks võivad olla:
 - külmavärinad
 - punetus.

Sage: võib mõjutada kuni 1 inimesel 10-st

- COVID-19 kopsuinfektsioon (*pneumoonia*). Sümptomiteks võivad olla:
 - õhupuudus või hingamisraskused
 - köha
 - valu rinnus
 - palavik
 - äärmine väsimus (*kurnatus*)
 - segadus.
- Infusiooniga seotud reaktsioonid
Mõnel inimesel võib infusiooni ajal tekkida allergialaadsed reaktsioonid. Need tekivad tavaliselt minutite või tundide jooksul, kuid võivad tekkida kuni 24 tundi pärast ravi. Sümptomiteks võivad olla:
 - punetus
 - külmavärinad
 - palavik
 - hingamisraskused
 - kiire südamelöök
 - vererõhu langus.

➔ **Pöörduge viivitamatult arsti poole**, kui arvate, et teil võib olla reaktsioon.

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

- Maksa veresoonte häire (*porto-sinusoidaalne vaskulaarne häire*). See võib põhjustada:
 - ebanormaalseid maksa vereanalüüse ja pikaajalisi probleeme, näiteks kõrgenenud rõhk kõhu veresoontes (*portaalhüpertensioon*)
 - suust makku viiva toru (*söögitoru*) veresoonte (*veenilaiendid*) turse
 - või vedeliku kogunemine kõhtu, mis võib põhjustada kõhuvalu, kehakaalu tõusu või kõhu paistetust (*astsiid*).

Muud kõrvaltoimed

Blenrepi manustamisel koos bortesomiibi ja deksametasooniga ning Blenrepi manustamisel koos pomalidomiidi ja deksametasooniga on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest. Rääkige oma arstile või meditsiiniõele, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage: võib mõjutada rohkem kui 1 kümnest inimesed

- silmaprobleemid, sealhulgas:
 - ähmane nägemine
 - silma pindmised muutused
 - kuivad silmad
 - valgustundlikkus (*fotofoobia*)
 - võõrkehataunne silmas
 - silmade ärritus
 - silmavalu
 - nägemise langus
 - läätse hägustumine (*katarakt*).

➔ **Lugege** selle infolehe 2. lõigus jaotises „Silmaprobleemid” olevat **teavet**.

- külmetus või külmetushaiguse sarnased sümptomid, näiteks köha, nohu või kurguvalu (*ülemiste hingamisteede infektsioon*)
- madal hapnikku transportivate punaste vereliblede arv veres (*aneemia*), mis põhjustab nõrkust ja väsimust
- madal valgeliblede arv veres, mis aitavad võidelda infektsioonidega (*lümfopenia*)
- raskused uinumise ja magamisega ning halb une kvaliteet (*unetus*)
- närvikahjustus (*neuropaatia*)
- köha
- kõhulahtisus
- iiveldus
- kõhukinnisus
- kõrvalekalded vereanalüüsides, mis viitavad maksaprobleemidele (*alaniini aminotransferaas, aspartaadi aminotransferaas ja gammaglutamüültransferaas*)
- liigesevalu
- seljavalu
- väsimustunne (*kurnatus*).

Sage: võib mõjutada kuni 1 inimesel 10-st

- muud silmaprobleemid, sealhulgas:
 - suurenenud pisaravool (*lakrimatsioon*)
 - kahekordne nägemine (*diploopia*)
 - sügelevad silmad (*silma sügelus*)
 - ebamugavustunne silmas
 - silmahaavandid, võimalik, et koos infektsiooniga (*sarvkesta haavand*)
 - nägemisprobleemid.
- uriini koguvate ja eritavate kehaosade infektsioon (*kuseteede infektsioon*)
- kopsude hingamisteede põletik (*bronhiit*)
- madal valgeliblede arv, mis aitavad võidelda infektsioonidega (*leukopeenia*)
- madal valgeliblede arv koos palavikuga (*febriilne neutropeen*)

- veres vähe antikehi, mida nimetatakse immunoglobuliinideks ja mis aitavad võidelda infektsioonidega (*hüpogammaglobulineemia*)
- isu vähenemine
- hingamisraskused (*düspnoe*)
- oksendamine
- lööve
- kreatiinfosfokinaasi ebanormaalne tase veres
- vahutav, kobrutav või mullitav uriin, mis näitab kõrget valgusisaldust uriinis (*albuminuuria*)
- nõrkus (*asteenia*).

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

- B-hepatiidi infektsiooni kordumine, kui teil on varem olnud B-hepatiit
- ➔ **Lugege** selle infolehe 2. lõigus olevat **teavet** jaotises „Kui teil on või on varem olnud B-hepatiidi infektsioon“.
- õhupuudus, valu rinnus ja köha kopsude põletiku (*pneumoonia*) tõttu
- ➔ Lugege selle infolehe 2. lõigus jaotises „Kopsupõletik“ olevat teavet.

Muud teatatud kõrvaltoimed (sagedus teadmata):

- sarvkesta (silma eesmise läbipaistva kihi, mis katab pupilli ja iirist) tundlikkuse vähenemine (*hüpoesteesia*).

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 Blenrepi säilitada

Teie arst, apteeker või õde vastutab selle ravimi säilitamise ja kasutamata jäänud ravimi nõuetekohase kõrvaldamise eest. Järgmine teave on mõeldud tervishoiutöötajatele.

Hoidke see ravim laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil tähise „EXP“ järel. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Säilitada külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 tunni jooksul toatemperatuuril (20 °C...25 °C) ja 4 tunni jooksul külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Lahjendatud lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul toatemperatuuril (20 °C...25 °C) ja 24 tunni jooksul külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

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 belantamabmafodotiin. Üks viaal pulbrit sisaldab vastavalt kas 70 mg või 100 mg belantamabmafodotiini. Pärast lahustamist sisaldab viaal 50 mg belantamabmafodotiini ühe milliliitri kohta.

Teised koostisosad on naatriumsitraatdihüdraat, sidrunhappemonohüdraat (E330), trehaloosdihüdraat, dinaatriumedetaat ja polüsorbaat 80 (E433) (vt lõik 2 „Blenrep sisaldab polüsorbaati ja naatriumi“).

Kuidas Blenrep välja näeb ja pakendi sisu

Blenrep 70 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber (kontsentradi pulber) ja Blenrep 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber (kontsentradi pulber) on valge kuni kollase pulbrina klaasviaalis, millel on kummist punnkork ja eemaldatav plastkate. Igas karbis on üks viaal.

Müügiloo hoidja

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Jõepromenaad
Citywesti ärilinnak
Dublin 24
Iirimaa
D24 YK11

Tootja

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

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

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services 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 Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

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 Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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

Järgmine teave on mõeldud ainult tervishoiutöötajatele:

Sammsammuline juhend kasutamiseks, käsitsemiseks, manustamiskõlblikuks muutmiseks ja manustamiseks

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

Blenrepi käsitsemisel ja ettevalmistamisel tuleb olla ettevaatlik. Järgida tuleb tsütotoksiliste vähiravimite nõuetekohase käsitsemise ja hävitamise protseduure.

Infusioonilahuse ettevalmistamine

Blenrep on tsütotoksiline vähiravim. Tuleb järgida nõuetekohase käsitsemise juhiseid. Manustamiskõlblikuks muutmisel ja lahjendamisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat.

Arvutage annus (mg), vajalik lahuse kogumaht (ml) ja viaalide arv, lähtudes patsiendi tegelikust kehakaalust (kg).

Manustamiskõlblikuks muutmine

1. Võtke Blenrepi viaal(id) külmkapist välja ja laske seista toatemperatuuril umbes 10 minutit.
2. Muutke iga **70 mg**-ne viaal manustamiskõlblikuks, lisades **1,4 ml** süstevett, et saada kontsentratsioon 50 mg/mL. Lahustumise soodustamiseks keerutage viaali õrnalt. Mitte loksutada.
Muutke iga **100 mg**-ne viaal manustamiskõlblikuks, lisades **2 ml** süstevett, et saada kontsentratsioon 50 mg/ml. Lahustumise soodustamiseks keerutage viaali õrnalt. Mitte loksutada.
3. Kontrollige saadud lahust visuaalselt tahkete osakeste puudumise ja värvimuutuse suhtes. Lahus peaks olema selge kuni kergelt opalestseeruv, värvuselt värvitu kuni kollane või pruun. Kui lahuses on võõrosakesi, mis ei ole poolläbipaistvad kuni valged valgulised osakesed, tuleb lahus hävitada.

Lahjendamisjuhised intravenoosseks kasutamiseks

1. Tõmmake igast viaalist vajalik kogus manustamiskõlblikku lahust vastavalt arvutatud annusele.
2. Lisage vajalik kogus Blenrepi 250 ml infusioonikotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süste-lahust. Segage lahjendatud lahust õrnalt ümber pöörates. Lõplik kontsentratsioon peaks jääma vahemikku 0,2 mg/ml kuni 2 mg/ml. Mitte loksutada.
3. Hävitage kõik kasutamata manustamiskõlbliku lahuse jäägid viaalis.

Kui lahjendatud lahust ei kasutata kohe, võib seda säilitada külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 24 tundi enne manustamist. Kui lahus on olnud külmkapis, laske sellel enne manustamist soojeneda toatemperatuurini. Lahjendatud lahust võib hoida toatemperatuuril (20 °C...25 °C) maksimaalselt 6 tundi (sh infusiooniaeg).

Manustamisjuhised

1. Manustage lahjendatud lahus ainult intravenoosse infusioonina umbes 30 minuti jooksul, kasutades polüvinüülkloriidist (PVC) või polüolefiinist infusioonisüsteemi. Kui manustamisega tuleb pikendada üle 30 minuti, ei tohi kogu kasutusaeg (ettevalmistus ja manustamine kokku) ületada lubatud 6 tundi.
2. Lahjendatud lahuse filtreerimine ei ole kohustuslik. Kui siiski kasutatakse filtrit, on soovitatav 0,2 µm või 0,22 µm polüetersulfoonil (PES) põhinev filter.

Hävitamine

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.