

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

BLENREP 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška sadrži 100 mg belantamab mafodotina.

Nakon rekonstitucije otopina sadrži 50 mg belantamab mafodotina po ml.

Belantamab mafodotin je konjugat protutijela i lijeka koji sadrži belantamab, afukozilirano humanizirano monoklonsko IgG1κ protutijelo specifično za antigen za sazrijevanje B-stanica (engl. *B-cell maturation antigen*, BCMA) i proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNA na staničnoj liniji sisavaca (jajnik kineskog hrčka), konjugiran s maleimidokaproil monometil auristatinom F (mcMMAF).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Liofilizirani bijeli do žuti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

BLENREP je indiciran kao monoterapija za liječenje multiplog mijeloma u odraslih bolesnika koji su prethodno primili najmanje četiri terapije i čija je bolest refraktorna na najmanje jedan inhibitor proteasoma, jedan imunomodulator i jedno monoklonsko protutijelo protiv antigena CD38 te je uznapredovala tijekom posljednje terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom BLENREP moraju započeti i nadzirati liječnici koji imaju iskustva s liječenjem multiplog mijeloma.

Preporučena potporna skrb

Očni specijalist treba provesti oftalmološki pregled bolesnika (uključujući ocjenu oštine vida i pregled procjepnom svjetiljkom) na početku liječenja, prije sljedeća 3 ciklusa liječenja te prema kliničkoj potrebi tijekom liječenja (vidjeti dio 4.4).

Liječnici trebaju savjetovati bolesnicima da primjenjuju umjetne suze bez konzervansa najmanje 4 puta na dan, počevši od prvog dana infuzije pa sve do završetka liječenja, jer one mogu ublažiti rožnične simptome (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika sa simptomima suhog oka mogu se razmotriti i dodatne terapije, u skladu s preporukama očnog specijalista.

Doziranje

Preporučena doza je 2,5 mg/kg lijeka BLENREP, a primjenjuje se intravenskom infuzijom jedanput svaka 3 tjedna.

Preporučuje se nastaviti liječenje do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Prilagodbe doze

Preporuke za prilagodbu doze kod nuspojava na rožnici navedene su u Tablici 1. U Tablici 2 navode se preporuke za prilagodbu doze kod drugih nuspojava.

Zbrinjavanje nuspojava na rožnici

Nuspojave na rožnici mogu uključivati nalaze koji su primjetni pri očnom pregledu i/ili promjene oštine vida (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nadležni liječnik treba prije primjene doze pregledati nalaz bolesnikova oftalmološkog pregleda i odrediti dozu lijeka BLENREP na temelju najvišeg stupnja težine nuspojave u teže pogođenom oku jer je moguće da oba oka ne budu zahvaćena u istoj mjeri (Tablica 1).

Tijekom oftalmološkog pregleda očni specijalist treba učiniti sljedeće:

- ocijeniti nalaz(e) pregleda rožnice i smanjenje najbolje korigirane oštine vida (engl. *best corrected visual acuity*, BCVA)
- ako je došlo do smanjenja BCVA, utvrditi povezanost nalaza pregleda rožnice s lijekom BLENREP
- izvijestiti nadležnog liječnika o najvišem stupnju težine tih nalaza pregleda i BCVA

Tablica 1. Prilagodba doze kod nuspojava na rožnici

Kategorija ^a	Nalazi oftalmološkog pregleda	Preporučena prilagodba doze
Blaga nuspojava	<i>Nalaz(i) pregleda rožnice</i> Blaga površinska keratopatija^b <i>Promjena BCVA</i> Smanjenje početne oštine vida prema Snellenovoj tablici za 1 redak	Nastaviti liječenje trenutnom dozom.
Umjerena nuspojava	<i>Nalaz(i) pregleda rožnice</i> Umjerena površinska keratopatija^c <i>Promjena BCVA</i> Smanjenje početnog rezultata za 2 ili 3 retka (i oština vida prema Snellenu od najmanje 20/200)	Odgoditi primjenu lijeka dok se nalazi pregleda i BCVA ne ublaže do blage težine ili boljeg rezultata. Razmotriti nastavak liječenja smanjenom dozom od 1,9 mg/kg.
Teška nuspojava	<i>Nalaz(i) pregleda rožnice</i> Teška površinska keratopatija^d Oštećenje rožničnog epitela^e <i>Promjena BCVA</i> Smanjenje početne oštine vida prema Snellenovoj tablici za više od 3 retka	Odgoditi primjenu lijeka dok se nalazi pregleda i BCVA ne ublaže do blage težine ili boljeg rezultata. U slučaju da se simptomi pogoršavaju i ne odgovaraju na prikladno zbrinjavanje, razmotriti prekid liječenja.

^a Kategorija težine određuje se na temelju teže pogođenog oka jer je moguće da oba oka ne budu zahvaćena u istoj mjeri.

^b Blaga površinska keratopatija (dokumentirano pogoršanje u odnosu na početnu vrijednost), uz simptome ili bez njih.

^c Umjerena površinska keratopatija koja može i ne mora biti praćena mjestimičnim depozitima nalik mikrocistama, subepitelnim zamućenjem (perifernim) ili novonastalim opacitetom perifernog dijela strome.

^d Teška površinska keratopatija koja može i ne mora biti praćena difuznim depozitima nalik mikrocistama koji zahvaćaju središnji dio rožnice, subepitelnim zamućenjem (centralnim) ili novonastalim opacitetom središnjeg dijela strome.

^e Oštećenje rožnice može uzrokovati rožnične ulceracije, koje treba liječiti očni specijalist bez odlaganja i sukladno kliničkoj indikaciji.

Tablica 2. Prilagodba doze kod drugih nuspojava

Nuspojava	Težina	Preporučena prilagodba doze
Trombocitopenija (vidjeti dio 4.4)	2. - 3. stupanj: Broj trombocita $\geq 25\ 000$ i $< 75\ 000$ po mikrolitru	Razmotriti odgodu primjene lijeka BLENREP i/ili smanjenje doze na 1,9 mg/kg.
	4. stupanj: Broj trombocita $< 25\ 000$ po mikrolitru	Odgoditi primjenu lijeka BLENREP dok se broj trombocita ne oporavi do 3. ili nižeg stupnja. Razmotriti nastavak liječenja smanjenom dozom od 1,9 mg/kg.
Reakcije na infuziju (vidjeti dio 4.4)	2. stupanj (umjerena reakcija)	Privremeno prekinuti primjenu infuzije i primijeniti potpuno liječenje. Nakon što se simptomi povuku, nastaviti primjenu infuzije brzinom smanjenom za najmanje 50%.
	3. ili 4. stupanj (teška reakcija)	Privremeno prekinuti primjenu infuzije i primijeniti potpuno liječenje. Nakon što se simptomi povuku, nastaviti primjenu infuzije brzinom smanjenom za najmanje 50%. U slučaju anafilaktičke ili po život opasne reakcije na infuziju potrebno je trajno obustaviti primjenu infuzije i primijeniti odgovarajuću hitnu skrb.

Stupanj nuspojava određivao se prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije ($eGFR \geq 30$ ml/min). Nema dovoljno podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije da bi se mogla dati preporuka za doziranje (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (bilirubin $> GGN$ i $\leq 1,5 \times GGN$ ili aspartat transaminaza [AST] $> GGN$). Nema dovoljno podataka o primjeni u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije i nikakvih podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije pa nije moguće dati preporuku za doziranje u tih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Tjelesna težina

BLENREP se nije ispitivao u bolesnika tjelesne težine < 40 kg ili > 130 kg (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka BLENREP u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

BLENREP je namijenjen za intravensku primjenu.

BLENREP mora rekonstituirati i razrijediti zdravstveni radnik prije primjene intravenskom infuzijom.

BLENREP treba infundirati tijekom razdoblja od najmanje 30 minuta (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Nuspojave na rožnici

Kod primjene lijeka BLENREP prijavljene su nuspojave na rožnici. Najčešće prijavljene nuspojave bile su keratopatija ili mikrocistične promjene u rožničnom epitelu (primjetne pri očnom pregledu), praćene promjenama oštine vida ili bez njih, zamagljen vid i simptomi suhog oka. Bolesnici sa suhoćom očiju u anamnezi bili su skloniji promjenama u rožničnom epitelu. Promjene oštine vida mogu biti povezane s otežanim upravljanjem vozilima ili rukovanjem strojevima (vidjeti dio 4.7).

Potrebno je provesti oftalmološki pregled koji uključuje ocjenu oštine vida i pregled procjepnom svjetiljkom na početku liječenja, prije sljedeća 3 ciklusa liječenja i prema kliničkoj potrebi tijekom liječenja. Bolesnicima treba savjetovati da tijekom liječenja primjenjuju umjetne suze bez konzervansa najmanje 4 puta na dan (vidjeti dio 4.2). Bolesnici trebaju izbjegavati nošenje kontaktnih leća do kraja liječenja.

U bolesnika kod kojih nastupi keratopatija, praćena promjenama oštine vida ili bez njih, možda će trebati prilagoditi dozu (odgoditi primjenu i/ili smanjiti dozu) ili trajno prekinuti liječenje, ovisno o težini nalaza (vidjeti Tablicu 1).

Prijavljeni su slučajevi promjena subbazalnog živčanog spleta rožnice (npr. fragmentacija živčanih vlakana i gubitak živčanih vlakana) koje dovode do hipoestezije rožnice i slučajevi rožnične ulceracije (ulcerozni i infektivni keratitis) (vidjeti dio 4.8). Rožnične ulceracije treba liječiti očni specijalist bez odlaganja i sukladno kliničkoj indikaciji. Liječenje lijekom BLENREP treba privremeno prekinuti dok rožnična ulceracija ne zacijeli (vidjeti Tablicu 1).

Trombocitopenija

U ispitivanju 205678 često su prijavljeni trombocitopenijski događaji (trombocitopenija i smanjen broj trombocita). Trombocitopenija može dovesti do ozbiljnih događaja krvarenja, uključujući gastrointestinalno i intrakranijalno krvarenje.

Na početku liječenja treba napraviti kompletnu krvnu sliku i nastaviti je kontrolirati tijekom liječenja, u skladu s kliničkom potrebom. Bolesnicima s trombocitopenijom 3. ili 4. stupnja ili onima koji se istodobno liječe antikoagulantima možda će biti potrebno češće praćenje i prilagodba liječenja odgodom primjene ili smanjenjem doze (vidjeti Tablicu 2). Treba primijeniti potpurnu terapiju (npr. transfuzije trombocita) u skladu sa standardnom medicinskom praksom.

Reakcije na infuziju

Kod primjene lijeka BLENREP prijavljene su reakcije na infuziju. Većina reakcija na infuziju bila je 1. ili 2. stupnja težine i povukla se istoga dana (vidjeti dio 4.8). Ako tijekom primjene nastupi reakcija na infuziju 2. ili višeg stupnja, treba smanjiti brzinu infuzije ili prekinuti njezinu primjenu, ovisno o težini simptoma. Treba uvesti odgovarajuće medicinsko liječenje i zatim nastaviti infuziju smanjenom brzinom ako je bolesnikovo stanje stabilno. Ako nastupi reakcija na infuziju 2. ili višeg stupnja, kod daljnjih infuzija treba primijeniti premedikaciju (vidjeti Tablicu 2).

Pneumonitis

U spontanim prijavama i programima primjene lijeka poimeničnim bolesnicima zabilježeni su slučajevi pneumonitisa kod primjene lijeka BLENREP, uključujući događaje sa smrtnim ishodom. Potrebno je provesti ocjenu bolesnika s novonastalim ili pogoršanim neobjašnjivim plućnim simptomima (npr. kašalj, dispneja) kako bi se isključio mogući pneumonitis. U slučaju sumnje na pneumonitis 3. ili višeg stupnja, primjenu lijeka BLENREP treba odgoditi. Ako se potvrdi pneumonitis 3. ili višeg stupnja, treba započeti odgovarajuće liječenje. Primjena lijeka BLENREP može se nastaviti samo nakon ocjene koristi i rizika.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi od 100 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija između belantamab mafodotina i drugih lijekova. Prema dostupnim *in vitro* i kliničkim podacima, rizik od farmakokinetičkih ili farmakodinamičkih interakcija između belantamab mafodotina i drugih lijekova je malen (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Žene

U žena reproduktivne dobi potrebno je utvrditi status trudnoće prije početka liječenja lijekom BLENREP.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom BLENREP i još 4 mjeseca nakon posljednje doze.

Muškarci

Muškarci čije su partnerice žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom BLENREP i još 6 mjeseci nakon posljednje doze.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka BLENREP u trudnica.

S obzirom na mehanizam djelovanja monometil auristatina F (MMAF), koji je citotoksična sastavnica ovog lijeka, belantamab mafodotin može uzrokovati oštećenje zametka i ploda kad se primijeni trudnici (vidjeti dio 5.3). Poznato je da humani imunoglobulin G (IgG) prolazi kroz posteljicu, što znači da može doći do prijenosa belantamab mafodotina s majke na plod u razvoju (vidjeti dio 5.3).

BLENREP se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako moguća korist za majku nadilazi moguće rizike za plod. Ako se trudnicu mora liječiti, treba je jasno upozoriti na mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se belantamab mafodotin u majčino mlijeko. Imunoglobulin G (IgG) prisutan je u majčinu mlijeku u malim količinama. Budući da je belantamab mafodotin humanizirano IgG monoklonsko protutijelo i s obzirom na njegov mehanizam djelovanja, može izazvati ozbiljne nuspojave u dojenčadi. Ženama treba savjetovati da prekinu dojenje prije nego što započnu liječenje lijekom BLENREP i da ne doje još 3 mjeseca nakon posljednje doze.

Plodnost

Prema nalazima iz ispitivanja na životinjama i s obzirom na mehanizam djelovanja, belantamab mafodotin može narušiti plodnost žena i muškaraca reproduktivne dobi (vidjeti dio 5.3).

Stoga žene reproduktivne dobi koje možda požele imati djecu u budućnosti treba savjetovati o mogućnosti zamrzavanja jajnih stanica prije početka liječenja. Muškarcima koji se liječe ovim lijekom preporučuje se da prije početka liječenja zamrznu i pohrane uzorke sperme.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

BLNREP umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Bolesnicima treba savjetovati da budu oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima jer im BLNREP može utjecati na vid.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka BLNREP ocjenjivala se u 95 bolesnika koji su primali BLNREP u dozi od 2,5 mg/kg u ispitivanju 205678. Najčešće nuspojave ($\geq 30\%$) bile su keratopatija (71%) i trombocitopenija (38%). Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave bile su pneumonija (7%), pireksija (7%) i reakcije na infuziju (3%). Liječenje je zbog nuspojava trajno prekinuto u 9% bolesnika koji su primali BLNREP, od čega u 3% zbog očnih nuspojava.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 3 sažeto su navedene nuspojave lijeka koje su nastupile u bolesnika liječenih preporučenom dozom lijeka BLNREP od 2,5 mg/kg jedanput svaka 3 tjedna.

Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti (gdje je to relevantno) nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3. Nuspojave prijavljene u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih lijekom BLNREP

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava ^a	Učestalost	Incidencija (%)	
			Bilo koji stupanj	3. ili 4. stupanj
Infekcije i infestacije	pneumonija ^b	vrlo često	11	7
	infekcija gornjih dišnih putova	često	9	0
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija ^c	vrlo često	38	22
	anemija		27	21
	limfopenija ^d		20	17
	leukopenija ^e		17	6
	neutropenija ^f		15	11
Poremećaji oka	keratopatija ^g	vrlo često	71	31
	događaji zamagljenog vida ^h		25	4
	događaji suhoće očiju ⁱ		15	1
	fotofobija	često	4	0
	iritacija oka		3	0

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava ^a	Učestalost	Incidencija (%)	
			Bilo koji stupanj	3. ili 4. stupanj
	ulcerozni keratitis	manje često	1	1
	infektivni keratitis		1	1
	hipoestezija rožnice ^j	nepoznato	NP	NP
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	pneumonitis	nepoznato	NP	NP
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	vrlo često	25	0
	proljevi		13	1
	povraćanje	često	7	2
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	albuminurija ^l	često	2	1
Opći poremećaji i poremećaji na mjestu primjene	pireksija	vrlo često	23	4
	umor		16	2
Pretrage	povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze	vrlo često	21	2
	povišene razine gama glutamiltransferaze		11	3
	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze	često	5	2
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcije na infuziju ^k	vrlo često	21	3

NP = nije primjenjivo.

^a Nuspojave su se kodirale prema MedDRA terminologiji, a težina im je određena na temelju verzije 4.03 CTCAE kriterija.

^b Uključuje pneumoniju i pneumoniju uzrokovanu virusom herpes simplex.

^c Uključuje trombocitopeniju i smanjen broj trombocita.

^d Uključuje limfopeniju i smanjen broj limfocita.

^e Uključuje leukopeniju i smanjen broj leukocita.

^f Uključuje neutropeniju i smanjen broj neutrofila.

^g Na temelju očnog pregleda, opisuje se kao promjene na rožničnom epitelu praćene simptomima ili bez njih.

^h Uključuje diplopiju, zamagljen vid, smanjenu oštrinu vida i poremećaj vida.

ⁱ Uključuje suho oko, nelagodu u oku i svrbež oka.

^j Preporučeni pojam je hipoestezija oka.

^k Uključuje događaje za koje su ispitivači utvrdili da su povezani s infuzijom. Reakcije na infuziju mogu uključivati, no ne ograničavaju se na pireksiju, zimicu, proljev, mučninu, asteniju, hipertenziju, letargiju, tahikardiju.

^l Utvrđena u bolesnika u cjelokupnom programu kliničkih ispitivanja lijeka BLENREP, uključujući ispitivanje 205678. Učestalost se temelji na izloženosti u cjelokupnom programu.

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave na rožnici

Nuspojave na rožnici ocjenjivale su se u ispitivanju 205678, u populaciji za ocjenu sigurnosti (n=218) koja je uključivala bolesnike liječene dozom od 2,5 mg/kg (n=95). Poremećaji oka javili su se u

74% bolesnika, a najčešće nuspojave bile su keratopatija ili mikrocistične promjene u rožničnom epitelu [utvrđene pri očnom pregledu, praćene simptomima ili bez njih] (71%), zamagljen vid (25%) i simptomi suhog oka (15%). Smanjenje vida (oštrina vida prema Snellenu manja od 20/50) u boljem oku prijavljeno je u 18% bolesnika, a težak gubitak vida (20/200 ili gore) u oku s boljim vidom u 1% bolesnika liječenih belantamab mafodotinom.

Medijan vremena do nastupa rožničnih nalaza 2. ili višeg stupnja (najbolja korigirana oštrina vida ili keratopatija pri očnom pregledu) iznosio je 36 dana (raspon: 19 - 143 dana). Medijan vremena do povlačenja tih rožničnih nalaza iznosio je 91 dan (raspon: 21 - 201 dan).

Rožnični nalazi (keratopatija) doveli su do odgode primjene doze u 47% bolesnika, a do smanjenja doze u 27% bolesnika. Liječenje je zbog očnih nuspojava prekinulo 3% bolesnika.

Reakcije na infuziju

U kliničkim je ispitivanjima incidencija reakcija na infuziju kod primjene belantamab mafodotina u dozi od 2,5 mg/kg iznosila 21%, a većina reakcija (90%) javila se tijekom prve infuzije. Većina prijavljenih reakcija na infuziju bila je 1. stupnja (6%) i 2. stupnja (12%) težine, dok su se reakcije na infuziju 3. stupnja javile u 3% bolesnika. Ozbiljne reakcije na infuziju prijavljene su u 4% bolesnika, a uključivale su pireksiju i letargiju kao simptome. Medijan vremena do nastupa i medijan trajanja prve reakcije na infuziju iznosio je 1 dan. Liječenje je zbog reakcija na infuziju prekinuo jedan bolesnik (1%) kod kojeg su se i pri prvoj i pri drugoj infuziji javile reakcije na infuziju 3. stupnja. Nije prijavljena nijedna reakcija na infuziju 4. ili 5. stupnja.

Trombocitopenija

Trombocitopenijski događaji (trombocitopenija i smanjen broj trombocita) nastupili su u 38% bolesnika liječenih belantamab mafodotinom u dozi od 2,5 mg/kg. Trombocitopenijski događaji 2. stupnja nastupili su u 3% bolesnika, događaji 3. stupnja u 9% bolesnika, a događaji 4. stupnja u 13% bolesnika. Događaji krvarenja 3. stupnja nastupili su u 2% bolesnika, a nije prijavljen nijedan događaj 4. ili 5. stupnja.

Infekcije

U programu kliničkih ispitivanja belantamab mafodotina često su prijavljene infekcije gornjih dišnih putova, koje su uglavnom bile blage do umjerene težine (1. - 3. stupnja), a javile su se u 9% bolesnika liječenih belantamab mafodotinom u dozi od 2,5 mg/kg. Nije prijavljen nijedan slučaj ozbiljne infekcije gornjih dišnih putova.

Najčešće prijavljena infekcija bila je pneumonija, koja je zabilježena u 11% bolesnika liječenih belantamab mafodotinom u dozi od 2,5 mg/kg. Pneumonija je bila i najčešća ozbiljna nuspojava, prijavljena u 7% bolesnika. Osim toga, pneumonija je bila i najčešća infekcija sa smrtnim ishodom (1%).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema iskustva s predoziranjem u kliničkim ispitivanjima.

Nema poznatog specifičnog protutijeka za predoziranje belantamab mafodotinom. U slučaju predoziranja bolesnika treba nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma štetnih učinaka te odmah treba uvesti odgovarajuće potporno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, ATK oznaka: L01FX15

Mehanizam djelovanja

Belantamab mafodotin je humanizirano IgG1κ monoklonsko protutijelo konjugirano s citotoksičnim lijekom koji se zove maleimidokaproil monometil auristatin F (mcMMAF). Belantamab mafodotin vezuje se za BCMA na staničnoj površini i brzo ulazi u stanicu. Nakon ulaska u tumorsku stanicu citotoksični se lijek oslobađa i prekida aktivnost mreže mikrotubula, zaustavljajući tako stanični ciklus i dovodeći do apoptoze. Protutijelo pospješuje privlačenje i aktivaciju imunosnih efektorskih stanica, uništavajući tumorske stanice staničnom citotoksičnošću ovisnom o protutijelima i fagocitozom. Apoptoza inducirana belantamab mafodotinom praćena je biljezima imunogene stanične smrti, koji mogu pridonijeti adaptivnom imunom odgovoru na tumorske stanice.

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziologija srca

Prema analizi učinka izloženosti na QT_c interval, belantamab mafodotin nije značajno produljio QT_c interval (> 10 ms) pri preporučenoj dozi od 2,5 mg/kg jedanput svaka 3 tjedna.

Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima provedenima u bolesnika s multiplim mijelomom < 1% bolesnika (2/274) je nakon primjene belantamab mafodotina bilo pozitivno na protutijela na lijek. Jedan od ta dva bolesnika bio je pozitivan na neutralizirajuća protutijela na belantamab mafodotin.

Klinička djelotvornost

Ispitivanje 205678 bilo je otvoreno multicentrično ispitivanje faze II s dvjema skupinama, u kojem se ocjenjivala monoterapija belantamab mafodotinom u bolesnika s multiplim mijelomom koji su doživjeli relaps nakon prethodnog liječenja najmanje trima terapijama i koji su bili refraktorni na imunomodulacijski lijek, inhibitor proteasoma i protutijelo protiv antigena CD38, primijenjene samostalno ili u kombinaciji. Bolesnici su uključeni u ispitivanje ako su bili podvrgnuti autolognom presađivanju matičnih stanica ili ako su nisu bili pogodni za presađivanje, a imali su mjerljivu bolest prema kriterijima Međunarodne radne skupine za mijelom (engl. *International Myeloma Working Group*, IMWG).

Bolesnici su bili randomizirani za primanje belantamab mafodotina u dozi od 2,5 mg/kg (N=97) ili 3,4 mg/kg (N=99) intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna do progresije bolesti ili nastupa neprihvatljive toksičnosti (vidjeti Tablicu 4). Podaci prikazani u nastavku odnose se na kohortu liječenu dozom od 2,5 mg/kg, koja je preporučena terapijska doza temeljem sveukupne ocjene koristi i rizika (vidjeti dio 4.2).

Tablica 4: Početne demografske značajke i značajke bolesti

Početne značajke		2,5 mg/kg (N=97)
Dob	Medijan (raspon) Interkvartilni raspon	65,0 (39 – 85) 60 – 70
Spol	Muškarci Žene	51 (53%) 46 (47%)
Funkcionalni ECOG status na početku ispitivanja	0/1 2	33%, 50% 17%
Stadij prema ISS klasifikaciji pri probiru	II III	33 (34%) 42 (43%)
Citogenetski rizik	Visok rizik*	26 (27%)
Broj prethodnih linija liječenja	Medijan Raspon	7 (3 – 21)
Trajanje izloženosti	Medijan Raspon	9 tjedana (2 – 75)
Ciklusi liječenja	Medijan Raspon	3 (1 – 17)

ECOG= opće stanje (indeks stanja zdravlja) po ECOG skali (*engl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*)

ISS= International Staging System

*Faktori visokog citogenetskog rizika [pozitivan nalaz na t (4;14), t (14;16) i 117p13del]

Primarna mjera ishoda bila je ukupna stopa odgovora (*engl. overall response rate, ORR*) prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju ujednačenih IMWG kriterija za ocjenu odgovora kod multiplog mijeloma. U Tablici 5 navedeni su rezultati iz ispitivanja 205678.

Tablica 5. Djelotvornost lijeka BLENREP u bolesnika s multiplim mijelomom u ispitivanju 205678

Klinički odgovor	2,5 mg/kg (N=97)
Ukupna stopa odgovora (ORR), % (97,5% CI)	32% (22; 44)
Striktan potpuni odgovor, n (%)	2 (2%)
Potpuni odgovor, n (%)	5 (5%)
Vrlo dobar djelomičan odgovor, n (%)	11 (11%)
Djelomičan odgovor, n (%)	13 (13%)
Stopa kliničke koristi*, % (95% CI)	36 % (26,6; 46,5)
Medijan trajanja odgovora u mjesecima (95% CI)	11 (4,2; nije dosegnut)
Vjerojatnost održanja odgovora nakon 12 mjeseci (95% CI)	0,50 (0,29; 0,68)
Medijan vremena do odgovora u mjesecima (95% CI)	1,5 (1,0; 2,1)
Medijan vremena do najboljeg odgovora u mjesecima (95% CI)	2,2 (1,5; 3,6)
Medijan ukupnog preživljenja (OS) u mjesecima (95% CI)	13,7 (9,9; nije dosegnut)
Vjerojatnost preživljenja nakon 12 mjeseci (95% CI)	0,57 (0,46; 0,66)

*Stopa kliničke koristi: striktan potpuni odgovor + potpuni odgovor + vrlo dobar djelomičan odgovor + djelomičan odgovor + minimalan odgovor

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka BLENREP u svim podskupinama pedijatrijske populacije za multipli mijelom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja“. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Maksimalna koncentracija belantamab mafodotina zabilježena je na kraju ili ubrzo po završetku infuzije, dok su koncentracije cistein-mcMMAF-a (cis-mcMMAF) postigle vršnu vrijednost ~24 sata nakon primjene. Geometrijska srednja vrijednost C_{max} i $AUC_{(0-\tau)}$ belantamab mafodotina iznosila je 43 µg/ml odnosno 4666 µg.h/ml. Geometrijska srednja vrijednost C_{max} i $AUC_{(0-168h)}$ cis-mcMMAF-a iznosila je 0,90 ng/ml odnosno 84 ng.h/ml.

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije belantamab mafodotina u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 10,8 l.

Biotransformacija

Očekuje se da će se monoklonsko protutijelo u belantamab mafodotinu proteolizom razgraditi na male peptide i pojedinačne aminokiseline djelovanjem sveprisutnih proteolitičkih enzima. Cis-mcMMAF imao je ograničen metabolički klirens u inkubacijskim ispitivanjima na humanoj jetrenoj frakciji S9.

Interakcije s drugim lijekovima

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je cis-mcMMAF supstrat polipeptidnih prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1 i 1B3, proteina koji uzrokuju otpornost na veći broj lijekova (engl. *multidrug resistance-associated protein*, MRP) 1, 2 i 3, pumpe za izlučivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP), a možda i P-glikoproteina (P-gp).

Eliminacija

Klirens belantamab mafodotina bio je spor, uz ukupan plazmatski klirens od 0,92 l na dan i terminalni poluvijek od 12 dana. S vremenom se klirens smanjio za 28% na 0,67 l na dan, uz poluvrijeme eliminacije od 14 dana. Koncentracije cis-mcMMAF-a prije primjene doze obično su bile ispod granice kvantifikacije (0,05 ng/ml) pri svakoj dozi.

U ispitivanju na životinjama približno 83% radioaktivno označene doze cis-mcMMAF-a izlučilo se u feces, dok je izlučivanje kroz mokraću (približno 13%) bilo sporedan put eliminacije. U mokraći ljudi pronađen je neizmijenjen cis-mcMMAF, ali ne i dokazi drugih metabolita povezanih s MMAF-om.

Linearnost/nelinearnost

Belantamab mafodotin pokazuje farmakokinetiku proporcionalnu dozi unutar preporučenog raspona doza, uz smanjenje klirensa tijekom vremena.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Nisu provedena formalna ispitivanja u starijih bolesnika. Dob nije bila značajna kovarijata u populacijskim farmakokinetičkim analizama.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu provedena formalna ispitivanja u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Bubrežna funkcija nije bila značajna kovarijata u populacijskim farmakokinetičkim analizama koje su obuhvatile bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom i one s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje jetrene funkcije

Nisu provedena formalna ispitivanja u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Jetrena funkcija nije bila značajna kovarijata u populacijskim farmakokinetičkim analizama koje su obuhvatile bolesnike s normalnom jetrenom funkcijom ili blagim oštećenjem jetrene funkcije.

Tjelesna težina

Tjelesna težina bila je značajna kovarijata u populacijskim farmakokinetičkim analizama. U usporedbi s tipičnim bolesnikom (75 kg), predviđeni C_{tau} belantamab mafodotina iznosio je +10% pri tjelesnoj težini od 100 kg (+20% pri tjelesnoj težini od 130 kg) te -10% pri tjelesnoj težini od 55 kg (-20% pri tjelesnoj težini od 40 kg).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikologija i/ili farmakologija kod životinja

U nekliničkim ispitivanjima na štakorima i majmunima glavni štetni učinci (izravno povezani s belantamab mafodotinom) pri razinama izloženosti $\geq 1,2$ puta većima od onih koje se postižu primjenom preporučene kliničke doze od 2,5 mg/kg bili su povišene vrijednosti jetrenih enzima ponekad povezane s hepatocelularnom nekrozom, zabilježene pri dozi od ≥ 10 mg/kg odnosno ≥ 3 mg/kg, te povećan broj alveolarnih makrofaga povezan s eozinofilnim materijalom u plućima, zabilježen pri dozi od ≥ 3 mg/kg (samo u štakora). Većina nalaza u životinja bila je povezana s citotoksičnim konjugatom u lijeku, a histopatološke promjene opažene u testisima i plućima u štakora nisu bile reverzibilne.

U štakora i kunića opažena je nekroza pojedinačnih stanica u rožničnom epitelu i/ili pojačana mitotična aktivnost rožničnih epitelnih stanica. U kunića je opažena upala strome rožnice povezana s površinskim zamućenjem i vaskularizacijom. Belantamab mafodotin unosio se u stanice po cijelom tijelu mehanizmom nezanim uz ekspresiju receptora BCMA na staničnoj membrani.

Kancerogeni/mutageni potencijal

Belantamab mafodotin bio je genotoksičan u probirnom testu *in vitro* na ljudskim limfocitima, što je u skladu s farmakološkim učinkom kojim cis-mcMMAF prekida aktivnost mikrotubula i tako dovodi do aneuploidije.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenog potencijala ni definitivna ispitivanja genotoksičnosti belantamab mafodotina.

Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se ocijenili mogući učinci belantamab mafodotina na reprodukciju ili razvoj. Budući da se njegov mehanizam djelovanja temelji na uništavanju stanica koje se brzo dijele, mogao bi utjecati na zametak u razvoju, čije se stanice također brzo dijele. Postoji i potencijalan rizik od nasljednih promjena putem aneuploidije u ženskim zametnim stanicama.

Učinci na reproduktivne organe mužjaka i ženki opaženi su kod životinja pri dozama od ≥ 10 mg/kg, kojima se postiže razina izloženosti približno 4 puta veća od one koja se postiže primjenom kliničke doze. U jajnicima ženki štakora su nakon 3 tjedne doze opaženi luteinizirani anovulacijski folikuli. Štetni učinci u reproduktivnim organima mužjaka, koji su u štakora progredirali nakon opetovane primjene, uključivali su izraženu degeneraciju/atrofiju sjemenih kanalića, koja se u načelu nije povukla nakon prekida primjene.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat
citratna kiselina
trehaloza dihidrat
dinatrijev edetat
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

4 godine

Rekonstituirana otopina

Rekonstituirana otopina može se čuvati do 4 sata na sobnoj temperaturi (20°C – 25°C) ili u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Razrijeđena otopina

S mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, razrijeđena otopina može se prije primjene čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C) tijekom najviše 24 sata. Ne smije se zamrzavati. Ako se razrijeđena otopina čuva u hladnjaku, prije primjene treba pričekati da dosegne sobnu temperaturu.

Razrijeđena otopina za infuziju može se čuvati na sobnoj temperaturi (20°C – 25°C) tijekom najviše 6 sati (što uključuje i vrijeme primjene infuzije).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica (staklo tipa 1) zatvorena bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskim prstenom s uklonjivim plastičnim zatvaračem, koja sadrži 100 mg praška.

Veličina pakiranja: 1 bočica

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema otopine za infuziju

BLNREP je citotoksičan protutumorski lijek. Potrebno je pridržavati se odgovarajućih postupaka za rukovanje. Za rekonstituciju i razrjeđivanje otopine treba koristiti aseptičnu tehniku.

Preporučena doza lijeka BLNREP je 2,5 mg/kg, a primjenjuje se intravenskom infuzijom jedanput svaka 3 tjedna.

Izračunajte dozu (mg), ukupan volumen (ml) otopine lijeka koji je potreban i broj potrebnih bočica lijeka na temelju bolesnikove stvarne tjelesne težine (kg).

Rekonstitucija

1. Izvadite bočicu (bočice) lijeka BLNREP iz hladnjaka i pričekajte približno 10 minuta da dosegne sobnu temperaturu.
2. Rekonstituirajte svaku bočicu dodavanjem 2 ml vode za injekcije da biste dobili koncentraciju od 50 mg/ml. Nježno okrećite bočicu da biste pospješili rastapanje. Nemojte je tresti.
3. Vizualno pregledajte rekonstituiranu otopinu kako biste provjerili sadrži li čestice i je li promijenila boju. Rekonstituirana otopina mora biti bistra do opalescentna, bezbojna do žuto-smeđa tekućina. Bacite bočicu s rekonstituiranim lijekom ako su u njoj prisutne druge čestice osim prozirnih do bijelih proteinskih čestica.

Upute za razrjeđivanje za intravensku primjenu

1. Iz svake bočice izvucite volumen potreban za izračunatu dozu.
2. Dodajte potrebnu količinu lijeka BLNREP u infuzijsku vrećicu koja sadrži 250 ml otopine natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0.9%). Promiješajte razrijeđenu otopinu nježno okrećući vrećicu. Konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 0,2 mg/ml i 2 mg/ml. NEMOJTE TRESTITI VREĆICU.
3. Bacite svu neupotrijebljenu rekonstituiranu otopinu lijeka BLNREP koja preostane u bočici.

Ako se razrijeđena otopina ne primijeni odmah, može se čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C) tijekom najviše 24 sata prije primjene. Ako se razrijeđena otopina čuva u hladnjaku, prije primjene treba pričekati da dosegne sobnu temperaturu. Razrijeđena otopina može se čuvati na sobnoj temperaturi (20°C – 25°C) tijekom najviše 6 sati (što uključuje i vrijeme primjene infuzije).

Upute za primjenu

1. Primijenite razrijeđenu otopinu intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od najmanje 30 minuta služeći se infuzijskim setom izrađenim od polivinilklorida ili poliolefina.
2. Nije potrebno filtrirati razrijeđenu otopinu. Međutim, ako se razrijeđena otopina filtrira, preporučuje se koristiti filter na bazi polietersulfona (PES).

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1474/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. kolovoz 2020.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29. lipnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Cilj je edukacijskog programa pomoći hematolozima/onkolozima, očnim specijalistima i bolesnicima razumjeti rizike za rožnicu kod primjene belantamab mafodotina, kako bi se omogućilo brzo prepoznavanje nalaza primjetnih pri pregledu rožnice i/ili promjena vida te njihovo zbrinjavanje u skladu s informacijama o lijeku.

Prije stavljanja lijeka BLENREP (belantamab mafodotin) na tržište u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskih materijala, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja dužan je u svim državama članicama u kojima se BLENREP (belantamab mafodotin) stavlja na tržište osigurati da svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će propisivati, izdavati i primati lijek BLENREP (belantamab mafodotin) imaju pristup/dobiju sljedeće edukacijske materijale, koje će se distribuirati preko stručnih tijela:

- Edukacijski materijali za zdravstvene radnike (uključuje hematologe/onkologe/očne specijaliste):
 - Vodiči o nuspojavama na rožnici
 - Evidencija nalaza očnih pregleda
- Edukacijski materijali za bolesnike
 - Vodiči o nuspojavama na rožnici
 - Kartica za bolesnika i kartica za ljekarnika s napomenama za očne kapi
- Sažetak opisa svojstava lijeka i uputa o lijeku

Ključni elementi koji moraju biti uključeni

Vodiči o nuspojavama na rožnici za zdravstvene radnike

Vodiči o nuspojavama na rožnici za zdravstvene radnike sadržavat će sljedeće ključne informacije:

Relevantne informacije o sigurnosnom problemu keratopatije ili mikrocističnih promjena u rožničnom epitelu:

- Bolesnike treba upozoriti na to da se tijekom liječenja mogu pojaviti nuspojave na rožnici.
- Bolesnici sa suhoćom oka u anamnezi skloniji su razvoju promjena na rožničnom epitelu.

Pojedinosti o tome kako minimizirati taj sigurnosni problem, za koji se u dodatnim mjerama minimizacije rizika predlaže odgovarajuće praćenje:

- Treba provesti oftalmološki pregled koji uključuje ocjenu oštine vida i pregled procjepnom svjetiljkom na početku liječenja, prije sljedeća 3 ciklusa liječenja te prema kliničkoj potrebi tijekom liječenja.
- U bolesnika kod kojih nastupi keratopatija praćena promjenama oštine vida ili bez njih možda će trebati prilagoditi dozu (odgoditi primjenu i/ili smanjiti dozu) ili trajno prekinuti liječenje, ovisno o težini nalaza.
- Treba naglasiti da je potrebno pročitati sažetak opisa svojstava lijeka.

Ključne poruke koje treba prenijeti tijekom savjetovanja bolesnika:

- Bolesnike treba uputiti da primjenjuju umjetne suze bez konzervansa najmanje 4 puta na dan tijekom liječenja.
- Bolesnici trebaju izbjegavati nošenje kontaktnih leća do kraja liječenja.
- Ako se pojave nuspojave na rožnici, bolesnici se trebaju obratiti svom hematologu/onkologu.
- Bolesnike koji prijave rožnične simptome treba uputiti očnom specijalistu.
- Bolesnicima treba savjetovati da budu oprezni pri upravljanju vozilima ili rukovanju strojevima.

Edukacijski materijali za zdravstvene radnike

Anatomija i fiziologija oka:

- Materijali uključuju slike oka i njihovu analizu.
- Keratopatija se karakterizira na temelju nalaza pregleda i ishoda koje prijavljuju bolesnici.

Opis očnih pregleda:

- Pregledi procjepnom svjetiljkom daju detaljne informacije o anatomskim strukturama u oku. Tim se pregledima može otkriti niz različitih stanja, uključujući keratopatiju ili mikrocistične promjene u rožničnom epitelu (primjetne pri očnom pregledu).
- Opis oštine vida kao mjerila sposobnosti vidnog sustava da razazna sitne razlike u vizualnoj okolini.
- Najbolja korigirana oština vida (BCVA) odnosi se na oštrinu vida koja se postiže korekcijom (npr. naočalama), a mjeri se standardnim Snellenovim tablicama za ocjenu oštine vida, na oba oka i na svakom oku pojedinačno.
- Sažetak rezultata za oštrinu vida (20/20 u odnosu na < 20/20) i objašnjenje kako se rezultat manji od 20/20 može korigirati i kako ga bolesnici mogu zbrinuti.

Evidencija nalaza očnih pregleda:

- Uključuje važne informacije o nuspojavama na rožnici povezanim s belantamab mafodotinom i zbrinjavanju štetnih događaja te upute za olakšavanje komunikacije između liječnika koji propisuju lijek i očnih specijalista.

Vodiči kroz nuspojave na rožnici za bolesnike

Vodiči kroz nuspojave na rožnici za bolesnike sadržavat će sljedeće ključne informacije:

- Tijekom liječenja mogu se pojaviti nuspojave na rožnici. Bolesnici sa suhoćom oka u anamnezi skloniji su razvoju promjena na rožničnom epitelu.
- Oftalmološki pregled, uključujući ocjenu oštine vida i pregled procjepnom svjetiljkom, mora se provesti na početku liječenja, prije sljedeća 3 ciklusa liječenja i prema kliničkoj potrebi tijekom liječenja.
- U bolesnika kod kojih nastupi keratopatija, praćena promjenama oštine vida ili bez njih, možda će trebati prilagoditi dozu (odgoditi primjenu i/ili smanjiti dozu) ili trajno prekinuti liječenje, ovisno o težini nalaza.
- Obavijestite svog hematologa/onkologa o bilo kakvim tegobama s vidom ili očima koje ste imali u prošlosti.
- Pročitajte uputu o lijeku.

Opis znakova i simptoma keratopatije te rizika od njezine pojave:

- Ako tijekom liječenja belantamab mafodotinom primijetite bilo kakve promjene vida, obratite se svom hematologu/onkologu. Simptomi uključuju sljedeće:
 - crvenilo, suhoću, svrbež, osjećaj žarenja ili osjećaj pijeska u očima
 - osjetljivost na svjetlost
 - zamagljen vid
 - bol u očima
 - prekomjerno suzenje očiju
- Ako nakon početka liječenja primijetite bilo kakve promjene povezane s vidom ili očima (promjene su se poboljšale, i dalje su prisutne ili su se pogoršale od posljednjeg posjeta), obratite se svom hematologu/onkologu.

- Zdravstveni radnik zamolit će Vas da tijekom liječenja koristite kapi za oko koje se zovu umjetne suze bez konzervansa. Primjenjujte ih u skladu s uputama.

Kartica za bolesnika:

- Na kartici za bolesnika piše da se bolesnik liječi belantamab mafodotinom te se navode kontaktni podaci hematologa/onkologa i očnog specijalista.
- Tu karticu treba pokazati zdravstvenim radnicima tijekom kontrolnih posjeta.

Kartica za ljekarnika s napomenama za očne kapi:

- Bolesnici trebaju pokazati tu karticu ljekarniku kako bi pronašli kapi za oko koje se zovu umjetne suze bez konzervansa i koje trebaju koristiti u skladu s uputama.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a stavku 4. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Da bi se potvrdile djelotvornost i sigurnost lijeka BLENREP u odraslih bolesnika s relapsnim/refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje četiri terapije, kojima je bolest refraktorna na najmanje jedan inhibitor proteasoma, jedan imunomodulacijski lijek i monoklonsko protutijelo protiv antigena CD38 te kojima je bolest uznapredovala tijekom posljednje terapije, nositelj odobrenja mora podnijeti rezultate ispitivanja DREAMM-2 (205678), u kojem se ocjenjuje djelotvornost belantamab mafodotina u bolesnika s multiplim mijelomom koji su prethodno primili 3 ili više linija liječenja, koji su refraktorni na inhibitor proteasoma i imunomodulacijski lijek i koji nisu uspješno odgovorili na protutijelo protiv antigena CD38.	veljača 2023.
Da bi se potvrdile djelotvornost i sigurnost lijeka BLENREP u odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje četiri terapije, kojima je bolest refraktorna na najmanje jedan inhibitor proteasoma, jedan imunomodulacijski lijek i monoklonsko protutijelo protiv antigena CD38 te kojima je bolest uznapredovala tijekom posljednje terapije, nositelj odobrenja mora podnijeti rezultate ispitivanja DREAMM-3 (207495), u kojem se djelotvornost belantamab mafodotina uspoređuje s djelotvornošću pomalidomida plus niske doze deksametazona (pom/deks) u bolesnika s relapsnim/refraktornim multiplim mijelomom.	srpanj 2024.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

BLNREP 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
belantamab mafodotin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 100 mg belantamab mafodotina (50 mg/ml nakon rekonstitucije).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i: natrijev citrat, citratnu kiselinu, trehalozu dihidrat, dinatrijev edetat, polisorbit 80.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

1 bočica.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenskom infuzijom nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu uporabu.

Pritisnuti ovdje za otvaranje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično: rukovati oprezno

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/20/1474/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

BLNREP 100 mg prašak za koncentrat
belantamab mafodotin
i.v.
citotoksično

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

100 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

BLNREP 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju belantamab mafodotin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je BLNREP i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati BLNREP
3. Kako se BLNREP primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati BLNREP
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je BLNREP i za što se koristi

BLNREP sadrži djelatnu tvar **belantamab mafodotin**, *monoklonsko protutijelo* vezano za protutumorsku tvar koja može uništiti stanice multiplog mijeloma. Monoklonsko protutijelo je protein, oblikovan tako da pronade stanice multiplog mijeloma u Vašem tijelu i veže se za njih. Nakon vezivanja za stanice raka oslobađa se protutumorska tvar i uništava stanice raka.

BLNREP se koristi za liječenje odraslih osoba koje imaju rak koštane srži zvan multipli mijelom.

2. Što morate znati prije nego počnete primati BLNREP

Nemojte primiti BLNREP:

- ako ste alergični na belantamab mafodotin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
→ **Provjerite sa svojim liječnikom** ako mislite da se to odnosi na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

Očne tegobe

BLNREP može uzrokovati suhoću očiju, zamagljen vid ili druge očne tegobe.

Prije početka liječenja i prije sljedeće tri doze lijeka BLNREP oči bi Vam trebao pregledati očni specijalist. Vaš će liječnik možda tražiti i dodatne očne preglede dok se liječite lijekom BLNREP.

Čak i ako Vam se čini da Vam je vid u redu, važno je da tijekom liječenja lijekom BLNREP kontrolirate zdravlje očiju jer neke promjene mogu nastupiti bez simptoma i mogu se vidjeti samo pri očnom pregledu.

→ **Nemojte nositi kontaktne leće** dok se liječite ovim lijekom.

Liječnik će Vas zamoliti da tijekom liječenja najmanje 4 puta na dan koristite kapi za oko koje se zovu *umjetne suze bez konzervansa* kako biste podmazivali oči i održavali ih vlažnima. Primjenjujte ih u skladu s uputama.

Ako primijetite promjene vida, liječnik će možda odgoditi primjenu lijeka BLENREP ili prilagoditi njegovu dozu ili će Vas uputiti očnom specijalistu. Liječnik može odlučiti i prekinuti liječenje lijekom BLENREP.

➔ **Obratite se svom liječniku** ako imate zamagljen vid ili druge očne tegobe.

Neuobičajen nastanak modrica i krvarenje

BLENREP može smanjiti broj krvnih stanica koje se zovu *trombociti (krvne pločice)* i koje pomažu pri zgrušavanju krvi.

Simptomi niskog broja trombocita (*trombocitopenije*) uključuju:

- neuobičajen nastanak modrica ispod kože
- krvarenje koje traje dulje nego inače nakon pretrage
- krvarenje iz nosa ili desni, ili ozbiljnije krvarenje

Liječnik će Vas zamoliti da napravite krvnu pretragu prije početka liječenja lijekom BLENREP i redovito tijekom liječenja kako bi provjerio je li Vam broj trombocita unutar normalnih vrijednosti.

➔ **Obavijestite svog liječnika** ako dođe do neuobičajenog krvarenja ili nastanka modrica ili ako se pojave bilo koji drugi simptomi koji Vas zabrinjavaju.

Reakcije na infuziju

BLENREP se primjenjuje ukapavanjem (*infuzijom*) u venu. Kod nekih ljudi koji primaju infuzije javljaju se *reakcije na infuziju*.

➔ Pogledajte odlomak „Reakcije na infuziju“ u dijelu 4.

Ako ste prethodno imali reakciju na infuziju lijeka BLENREP ili nekog drugog lijeka:

➔ **Obavijestite o tome svog liječnika ili medicinsku sestru** prije nego što primite sljedeću infuziju.

Plućne tegobe (pneumonitis)

U nekih osoba liječenih lijekom BLENREP javila se teška i po život opasna upala pluća.

Mogući simptomi upale pluća uključuju:

- nedostatak zraka
- bol u prsnoj koži
- pojavu ili pogoršanje kašlja

U slučaju pojave tih simptoma Vaš liječnik može odlučiti odgoditi ili prekinuti liječenje lijekom BLENREP.

➔ **Obavijestite svog liječnika** ako dođe do bilo kakvih plućnih tegoba ili ako se pojave bilo kakvi dišni simptomi koji Vas zabrinjavaju.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i BLENREP

➔ **Obavijestite svog liječnika** ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete:

➔ **Obratite se svom liječniku** prije nego primite ovaj lijek.

Ako ste žena koja može zatrudnjeti:

- Liječnik će Vas zamoliti da prije početka liječenja lijekom BLENREP napravite test na trudnoću.
- Morate koristiti učinkovitu **kontracepciju** tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka BLENREP.

Ženama koje se liječe ovim lijekom, a žele imati djecu, preporučuje se da odu na savjetovanje o plodnosti i razmotre mogućnost zamrzavanja jajnih stanica/zametaka prije liječenja.

Ako ste muškarac koji može začeti dijete:

- Morate koristiti učinkovitu **kontracepciju** tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka BLENREP.

Muškarcima koji se liječe ovim lijekom preporučuje se da prije početka liječenja zamrznu i pohrane uzorke sperme.

Dojenje

Ne smijete dojit tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka BLENREP. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Razgovarajte o tome sa svojim liječnikom.

Upravljanje vozilima i strojevima

BLENREP može uzrokovati tegobe s vidom koje mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

➔ **Nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima** ako niste sigurni da Vam lijek ne utječe na vid. Obratite se svom liječniku ako niste sigurni.

BLENREP sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi od 100 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se BLENREP primjenjuje

Vaš će liječnik odrediti točnu dozu lijeka BLENREP. Doza se izračunava na temelju Vaše tjelesne težine.

Preporučena doza je 2,5 mg lijeka BLENREP po kilogramu tjelesne težine. Lijek će Vam dati liječnik ili medicinska sestra, a primjenjuje se ukapavanjem u venu (*intravenskom infuzijom*) svaka tri tjedna.

Prije infuzije trebate primijeniti kapi za oko koje će ih podmazati i ovlažiti (umjetne suze bez konzervansa). Nastavite koristiti kapi za oko najmanje 4 puta na dan dok se liječite lijekom BLENREP.

Ako primite više lijeka BLENREP nego što ste trebali

Ovaj će Vam lijek dati liječnik ili medicinska sestra. Nije vjerojatno da ćete primiti previše lijeka (predoziranje), no ako ste to dogodilo, liječnik će Vas nadzirati kako bi uočio moguće nuspojave.

Ako ste propustili primiti dozu lijeka BLENREP

Vrlo je važno da dolazite na sve dogovorene termine, kako bi se osiguralo da liječenje djeluje. Ako propustite termin, dogovorite novi što je prije moguće.

➔ Obratite se svom liječniku ili bolnici što je prije moguće da dogovorite novi termin.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Reakcije na infuziju

Neke osobe mogu kod primjene infuzije doživjeti reakcije nalik alergijskoj reakciji. One se obično javljaju unutar nekoliko minuta ili sati, ali mogu nastupiti do 24 sata nakon primjene lijeka.

Simptomi uključuju:

- navale crvenila
- zimicu
- vrućicu
- otežano disanje
- ubrzane otkucaje srca
- pad krvnog tlaka

➔ Odmah potražite liječničku pomoć ako mislite da imate takvu reakciju.

Druge nuspojave

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- očne tegobe, uključujući poremećaj rožnice oka (*keratopatija*), zamagljen vid i suhoću očiju
➔ **Pročitajte informacije** u odlomku „Očne tegobe“ u dijelu 2. ove upute.
- nizak broj jedne vrste krvnih stanica koje se zovu trombociti i pomažu pri zgrušavanju krvi (*trombocitopenija*), što uzrokuje neuobičajen nastanak modrica i krvarenje
➔ **Pročitajte informacije** u odlomku „Neuobičajen nastanak modrica i krvarenje“ u dijelu 2. ove upute.
- infekcija pluća (upala pluća)
- vrućica
- nizak broj crvenih krvnih stanica, koje prenose kisik krvlju (*anemija*), što uzrokuje slabost i umor
- nizak broj bijelih krvnih stanica u krvi (*limfopenija, leukopenija, neutropenija*)
- odstupanja vrijednosti određenih enzima u krvi (*aspartat aminotransferaza, gama glutamiltransferaza*), koja ukazuju na jetrene tegobe
- mučnina
- umor
- proljev

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- prehlada ili simptomi nalik prehladi, kao što su kašalj, curenje iz nosa ili grlobolja
- povraćanje
- odstupanja od normalnih vrijednosti kreatin fosfokinaze
- osjetljivost na svjetlost (*fotofobija*)
- nadraženost oka
- mokraća zapjenjenog, pjenušavog ili mjehuričastog izgleda, što ukazuje na visoku razinu proteina u mokraći (*albuminurija*)

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- ranice u oku, koje mogu biti praćene infekcijom (*ulcerozni i infektivni keratitis*)

Nepoznata učestalost: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- upala pluća (*pneumonitis*)
- smanjena osjetljivost rožnice oka (*hipoestezija rožnice*)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati BLENREP

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što BLENREP sadrži

Djelatna tvar je belantamab mafodotin. Jedna bočica praška sadrži 100 mg belantamab mafodotina. Nakon rekonstitucije otopina sadrži 50 mg belantamab mafodotina po ml.

Drugi sastojci su: natrijev citrat, citratna kiselina, trehaloza dihidrat, dinatrijev edetat i polisorbit 80 (pogledajte odlomak „BLENREP sadrži natrij“ u dijelu 2.).

Kako BLENREP izgleda i sadržaj pakiranja

BLENREP dolazi u obliku bijelog do žutog praška u staklenoj bočici s gumenim čepom i uklonjivim plastičnim zatvaračem. Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) 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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}><{mjesec GGGG}>.

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje“. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za uporabu i rukovanje, rekonstituciju i primjenu korak po korak

Naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati u bolesnikovu zdravstvenom kartonu.

Priprema otopine za infuziju

BLNREP je citotoksičan protutumorski lijek. Potrebno je pridržavati se odgovarajućih postupaka za rukovanje. Za rekonstituciju i razrjeđivanje otopine za primjenu treba koristiti aseptičnu tehniku.

Preporučena doza lijeka BLNREP je 2,5 mg/kg, a primjenjuje se intravenskom infuzijom jedanput svaka 3 tjedna.

Izračunajte dozu (mg), ukupan volumen (ml) otopine lijeka koji je potreban i broj potrebnih bočica lijeka na temelju bolesnikove stvarne tjelesne težine (kg).

Rekonstitucija

1. Izvadite bočicu (bočice) lijeka BLNREP iz hladnjaka i pričekajte približno 10 minuta da dosegne sobnu temperaturu.
2. Rekonstituirajte svaku bočicu dodavanjem 2 ml vode za injekcije da biste dobili koncentraciju od 50 mg/ml. Nježno okrećite bočicu da biste pospješili rastapanje. Nemojte je tresti.
3. Vizualno pregledajte rekonstituiranu otopinu kako biste provjerili sadrži li čestice i je li promijenila boju. Rekonstituirana otopina mora biti bistra do opalescentna, bezbojna do žuto-smeđa tekućina. Bacite bočicu s rekonstituiranim lijekom ako su u njoj prisutne druge čestice osim prozirnih do bijelih proteinskih čestica.

Upute za razrjeđivanje za intravensku primjenu

1. Iz svake bočice izvucite volumen potreban za izračunatu dozu.
2. Dodajte potrebnu količinu lijeka BLNREP u infuzijsku vrećicu koja sadrži 250 ml otopine natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%). Promiješajte razrijeđenu otopinu nježno okrećući vrećicu. Konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 0,2 mg/ml i 2 mg/ml. NEMOJTE TRESTITI VREĆICU.
3. Bacite svu neupotrijebljenu rekonstituiranu otopinu lijeka BLNREP koja preostane u bočici.

Ako se razrijeđena otopina ne primijeni odmah, može se čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C) tijekom najviše 24 sata prije primjene. Ako se razrijeđena otopina čuva u hladnjaku, prije primjene treba pričekati da dosegne sobnu temperaturu. Razrijeđena otopina može se čuvati na sobnoj temperaturi (20°C – 25°C) tijekom najviše 6 sati (što uključuje i vrijeme primjene infuzije).

Upute za primjenu

1. Primijenite razrijeđenu otopinu intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od najmanje 30 minuta služeći se infuzijskim setom izrađenim od polivinilklorida ili poliolefina.
2. Nije potrebno filtrirati razrijeđenu otopinu. Međutim, ako se razrijeđena otopina filtrira, preporučuje se koristiti filter na bazi polietersulfona (PES).

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

PRILOG IV
ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lijek koji više nije odobren

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za belantamab mafodotin, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

S obzirom na podatke o promjenama subbazalnog živčanog spleta rožnice i smanjenoj osjetljivosti rožnice dostupne iz literature i spontanijih prijava, uključujući očitu vremensku povezanost s primjenom lijeka i povezanost s dozom te pozitivan *dechallenge*, kao i s obzirom na mogući mehanizam djelovanja, izjavitelj PRAC-a smatra da je uzročna povezanost između belantamab mafodotina i promjena subbazalnog živčanog spleta rožnice i smanjene osjetljivosti rožnice barem razumna mogućnost. Zaključak je izjavitelja PRAC-a da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže belantamab mafodotin.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za belantamab mafodotin, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) belantamab mafodotin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.