

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

BLNREP 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg belantamab mafodotint tartalmaz injekciós üvegenként.

Feloldás után az oldat 50 mg belantamab mafodotint tartalmaz milliliterenként.

A belantamab mafodotin egy antitest-gyógyszer konjugátum, amely belantamabot tartalmaz, amely egy afukozilezett humanizált monoklonális IgG1k antitest, azaz a B-sejt érési antigénre (B cell maturation antigen – BCMA) specifikus antitest. Előállítása rekombináns DNS-technológiával történik emlős (kínai hörcsög petefészek) sejtvonalon, amelyet maleimido-kaproil-monometil-aurisztatin F-fel (mcMMAF) konjugálnak.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

Fehér vagy sárgás színű liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A BLNREP monoterápiában javallott myeloma multiplex kezelésére olyan felnőtt betegeknél, akik előzetesen legalább négy kezelésben részesültek, és akik nem reagáltak legalább egy proteaszómagátlóval, egy immunmoduláns gyógyszerrel és egy anti-CD38 monoklonális antitesttel végzett kezelésre, és akiknél a betegség progresszóját mutatták ki a legutóbbi terápia óta.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A BLNREP kezelés megkezdését és annak felügyeletét a myeloma multiplex kezelésében jártas orvosnak kell végeznie.

Ajánlott szupportív kezelés

A betegeknél szemész szakorvosi vizsgálatot kell végezni (beleértve a látásélességet és réslámpás vizsgálatot) a kezelés megkezdése előtt, majd a soron következő 3 kezelési ciklus előtt is, továbbá ha az klinikailag indokolt, a kezelés időtartama alatt bármikor (lásd 4.4 pont).

A kezelőorvosnak javasolnia kell, hogy a betegek használjanak tartósítószer-mentes műkönnyet legalább naponta négyszer az infúziós kezelés első napjától kezdve folyamatosan a kezelés befejezéséig, mivel ez mérsékelheti a cornealis tüneteket (lásd 4.4 pont).

Száraz szem tünetei esetén kiegészítő terápia is megfontolandó a szemész szakorvos javaslatától függően.

Adagolás

Az ajánlott dózis 2,5 mg/ttkg BLENREP intravénás infúzióban, 3 hetente egyszer.

Javasolt a kezelés folytatása a betegség progressziójáig vagy nem tolerálható toxicitás jelentkezéséig (lásd 4.4 pont).

Dózismódosítás

A nemkívánatos cornealis hatások esetén javasolt dózismódosításokat az 1. táblázat tartalmazza. A 2. táblázat tartalmazza az egyéb nemkívánatos hatások miatt javasolt dózismódosításokat.

A cornealis nemkívánatos hatások kezelése

A szaruhártyát érintő nemkívánatos hatások közé tartoznak a szemészeti vizsgálat során észlelt jelenségek és/vagy a látásélesség változása (lásd 4.4 és 4.8 pont). Az adag megállapítása előtt a kezelőorvosnak át kell tekintenie a beteg szemészeti vizsgálati leletét, és – mivel a két szem különböző mértékben lehet érintett – a BLENREP dózisének megállapításánál a lelet alapján súlyosabban érintett szem legmagasabb kategóriájú eredményét kell figyelembe venni (1. táblázat).

A szemészeti vizsgálat során a szemész szakorvosnak a következőket kell értékelnie:

- A szaruhártya vizsgálati eredményei és a korrekcióval elérhető legjobb látásélességben (best corrected visual acuity – BCVA) tapasztalt romlás mértéke.
- Ha a BCVA romlott, meg kell határozni a cornealis lelet változása és a BLENREP-kezelés közötti összefüggést.
- A vizsgálattal tapasztalt legmagasabb kategóriájú eltérésekről és a BCVA-ról kell beszámolni a kezelőorvosnak.

1. táblázat Dózismódosítás a szaruhártyát érintő mellékhatások esetén

Kategória ^a	Szemvizsgálati eredmények	Javasolt dózismódosítások
Enyhe	<i>Szaruhártya vizsgálati eredmény(ek)</i> Enyhe fokú felszínes keratopathia ^b <i>Változás a BCVA-ban</i> A kezelés előtti értékhez képest 1 sornyi romlás a Snellen-táblán	A kezelés folytatása az addigi dózissal.
Mérsékelt	<i>Szaruhártya vizsgálati eredmény(ek)</i> Mérsékelt fokú felszínes keratopathia ^c <i>Változás a BCVA-ban</i> A kezelés előtti értékhez képest 2-3 sornyi romlás (20/200-asnál nem rosszabb érték a Snellen-táblán)	A kezelés szüneteltetése, amíg a vizsgálati lelet és a BVCA nem javul enyhe vagy ennél is jobb fokúra. Megfontolandó kisebb, 1,9 mg/ttkg dózissal folytatni a kezelést.
Súlyos	<i>Szaruhártya vizsgálati eredmény(ek)</i> Súlyos fokú felszínes keratopathia ^d Cornea-hámhiány ^e <i>Változás a BCVA-ban</i> A kezelés előtti értékhez képest 3 sornyi romlás a Snellen-táblán	A kezelés szüneteltetése, amíg a vizsgálati lelet és a BVCA nem javul enyhe vagy ennél is jobb fokúra. Súlyosbodó és megfelelő kezelésekre nem reagáló tünetek esetén megfontolandó a kezelés végleges leállítása.

- ^a A súlyossági kategóriát súlyosabban érintett szem alapján kell megállapítani, mivel a két szem különböző mértékben lehet érintett.
- ^b Enyhe fokú felszínes keratopathia (dokumentáltan rosszabb a kezelés előtti értékhez képest), tünetekkel vagy azok nélkül.
- ^c Mérsékelt fokú felszínes keratopathia – foltokban microcysta-szerű lerakódásokkal, subepithelialis homállyal (perifériásan), vagy újonnan fellépő perifériás strómahomállyal vagy a nélkül.
- ^d Súlyos fokú felszínes keratopathia diffúz microcysta-szerű lerakódásokkal a cornea centrális részén, subepithelialis homály (centrálisan), vagy újonnan fellépő centrális strómahomály.
- ^e A cornealis epithelialis defektus szaruhártyafekélyhez vezethet. Ezeket haladéktalanul kezelni kell, szemész szakorvos klinikai javaslatának megfelelően.

2. táblázat Dózismódosítás az egyéb mellékhatások miatt

Mellékhatás	Súlyosság	Javasolt dózismódosítások
Thrombocytopenia (lásd 4.4 pont)	2-3. fokú: Trombocitaszám 25 000/mikrolitertől kevesebb mint 75 000/mikroliterig	Megfontolandó a BLENREP szüneteltetése és/vagy a BLENREP-dózis csökkentése 1,9 mg/ttkg-ra.
	4. fokú: Trombocitaszám kevesebb mint 25 000/mikroliter	A kezelés szüneteltetése, amíg a trombocitaszám 3-as vagy annál alacsonyabb súlyossági fokozatúra javul. Megfontolandó kisebb, 1,9 mg/ttkg dózissal folytatni a kezelést.
Infúzióval összefüggő reakciók (lásd 4.4 pont)	2. fokú (mérsékelt)	Az infúziós kezelés megszakítása és szupportív kezelés alkalmazása. Miután a tünetek rendeződtek, az infúzió folytatható legalább 50%-kal alacsonyabb sebességgel.
	3. vagy 4. fokú (súlyos)	Az infúziós kezelés megszakítása és szupportív kezelés alkalmazása. Miután a tünetek rendeződtek, az infúzió folytatható, legalább 50%-kal csökkentett sebességgel. Amennyiben anaphylaxia vagy életet veszélyeztető infúziós reakció lép fel, az infúzió végleg leállítandó és megfelelő sürgősségi ellátás alkalmazandó.

A mellékhatások súlyossági fokát az Egyesült Államokban működő National Cancer Institute terminológiája alapján (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) határoztuk meg.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Időseknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében (eGFR ≥ 30 ml/perc). Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek vonatkozásánál áll rendelkezésre elegendő adat a dózissal kapcsolatos ajánláshoz (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe májkárosodásban szenvedő betegek esetében (a normálérték felső határát [ULN] meghaladó, de az ULN 1,5-szeresét meg nem haladó bilirubinszint, vagy az ULN-t meghaladó glutamát-oxálacetát transzamináz- [GOT] szint). Dózismódosításra vonatkozó ajánláshoz nem áll rendelkezésre elegendő adat mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegek vonatkozásánál.

illetve nem áll rendelkezésre adat súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan (lásd 5.2 pont).

Testtömeg

A BLENREP <40 kg vagy >130 kg testtömegű betegeknél történő alkalmazását nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A BLENREP biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A BLENREP intravénásan alkalmazandó.

A BLENREP-et egészségügyi szakembernek kell feloldania és hígítania az intravénás infúzióban történő alkalmazása előtt. A BLENREP-et legkevesebb 30 perc alatt kell beadni (lásd 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Cornealis nemkívánatos hatások

A szaruhártyát érintő mellékhatásokat jelentettek a BLENREP alkalmazásával összefüggésben. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a keratopathia vagy microcysta-szerű epithelialis elváltozások a szaruhártya epitheliumában (szemészeti vizsgálattal kimutathatóan), a látásélesség változásával vagy a nélkül, homályos látás és száraz szem tünetei voltak. Azok a betegek, akiknél előfordultak száraz szem tünetei, hajlamosabbak voltak a szaruhártya epitheliumát érintő elváltozásokra. A látásélesség változása összefügghet a gépjárművezetéssel vagy gépek üzemeltetésével kapcsolatos nehézségekkel (lásd 4.7 pont).

A szemészeti vizsgálatokat, beleértve a látásélességet és réslámpás vizsgálatot, el kell végezni a kezelés megkezdése előtt, a soron következő 3 kezelési ciklus előtt és a klinikai indok alapján a kezelés időtartama alatt bármikor. A betegeknek javasolni kell, hogy használjanak tartósítószer-mentes műkönnyet naponta legalább négyszer a kezelés időtartama alatt (lásd 4.2 pont). A betegeknek kerülniük kell a kontaktlencse-viselést a kezelés befejezéséig.

Azoknál a betegeknél, akiknél keratopathia lép fel a látásélesség változásával vagy a nélkül, szükségessé válhat a dózis módosítása (halasztás és/vagy csökkentés) vagy a kezelés abbahagyása, a vizsgálati eredmények súlyosságától függően (lásd 1. táblázat).

Jelentettek a szaruhártya subbasalis idegfonatának elváltozásait (például idegrost-fragmentációval, illetve idegrostvesztéssel) járó eseteket – amelyek a szaruhártya-érzékenységének csökkenését okozzák –, továbbá szaruhártyafekély (ulceratív vagy infectív keratitis) eseteit is (lásd 4.8 pont). A szaruhártyafekélyt haladéktalanul kezelni kell, szemész szakorvos klinikai javaslatának megfelelően. A BLENREP-kezelést meg kell szakítani, amíg a szaruhártyafekély meg nem gyógyul (lásd 1. táblázat).

Thrombocytopenia

Thrombocytopenia eseteit (thrombocytopenia és csökkent thrombocyta-szám terminológiával) gyakran jelentették a 205678 vizsgálat folyamán. A thrombocytopenia súlyos vérzésekhez vezethet, beleértve a gastrointestinalis és a koponyaűri vérzést.

Teljesvérkép-vizsgálatot kell végezni a kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés folyamán monitorozni kell a klinikai képnek megfelelően. A 3. és 4. fokú thrombocytopeniában szenvedő vagy egyidejű antikoaguláns kezelésben részesülő betegeknél gyakoribb ellenőrzés lehet indokolt, és dózisszüneteltetéssel vagy dóziscsökkentéssel kezelendők (lásd 2. táblázat). Szupportív kezelés (pl. thrombocyta-transzfúzió) alkalmazandó a standard orvosi gyakorlatnak megfelelően.

Infúzióval összefüggő reakciók

Infúzióval összefüggő reakciókat (IRR) jelentettek a BLENREP-kezeléssel összefüggésben. A legtöbb IRR 1-2. fokú volt és még ugyanaznap rendeződött (lásd 4.8 pont). Ha 2. vagy ennél magasabb fokú infúziós reakció jelentkezik a beadás során, csökkenteni kell az infúzió sebességét vagy le kell azt állítani, a tünetek súlyosságától függően. Megfelelő orvosi kezelést kell alkalmazni, és csökkentett sebességgel újratekdeni az infúziót, mikor a beteg állapota stabilizálódott. Ha 2. vagy ennél magasabb fokú IRR lép fel, a soron következő infúziók során premedikáció alkalmazandó (lásd 2. táblázat).

Pneumonitis

A BLENREP alkalmazása kapcsán – spontán jelentésekben és engedélyezés előtti gyógyszeralkalmazás (compassionate use) során – pneumonitis eseteket figyeltek meg, köztük halálos kimenetelűeket is. Azokat a betegeket, akiknél mással nem magyarázható, újonnan jelentkező vagy súlyosbodó pulmonalis tünetek (pl. köhögés, dyspnoe) jelentkeznek, ki kell vizsgálni a pneumonitis kizárása érdekében. 3. súlyossági fokú vagy még súlyosabb pneumonitis gyanúja esetén a BLENREP alkalmazását fel kell függeszteni. Ha 3. súlyossági fokú vagy még súlyosabb pneumonitis igazolódik, megfelelő kezelést kell indítani. A BLENREP alkalmazását csak az előny-kockázat arány értékelése után szabad újratekdeni.

Segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 100 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Célzott gyógyszer-interakciós vizsgálatokat nem végeztek a belantamab mafodotinnal. A rendelkezésre álló *in vitro* és klinikai adatok alapján farmakokinetikai vagy farmakodinámias gyógyszerkölcsönhatás előfordulásának kockázata a belantamab mafodotin vonatkozásában kicsi (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Nők

A fogamzóképes korban lévő nők esetében a BLENREP-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell a terhesség esetleges fennállását.

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a BLENREP-kezelés alatt, és legalább 4 hónapig az utolsó dózist követően.

Férfiak

A fogamzóképes korú partnerrel rendelkező férfiaknak hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a BLENREP-kezelés időtartama alatt, és az utolsó dózis után még 6 hónapon át.

Terhesség

A BLENREP terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre adat.

A citotoxikus monometil-aurisztatin F (MMAF) összetevő hatásmechanizmusa miatt a belantamab mafodotin embrionális és magzati károsodást okozhat terhes nőknél történő alkalmazása esetén (lásd 5.3 pont). Ismert, hogy a humán immunglobulin G (IgG) átjut a placentán, ennél fogva a belantamab mafodotinnál fennáll annak a lehetősége, hogy átjut az anyából a fejlődő magzatba (lásd 5.3 pont).

A BLENREP alkalmazása terhesség alatt nem ajánlott, kivéve ha az anyára gyakorolt a várható előny meghaladja a magzatot érintő lehetséges kockázat mértékét. Ha terhes nő kezelése szükséges, egyértelműen fel kell világosítani őt a magzatot érintő lehetséges kockázatokról.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a belantamab mafodotin kiválasztódik-e az anyatejbe. Immunglobulin G (IgG) megtalálható kis mennyiségben az anyatejben. Mivel a belantamab mafodotin humanizált IgG monoklonális antitest – valamint a hatásmechanizmusa miatt is – súlyos mellékhatásokat okozhat a szoptatott gyermekeknél. Az anyáknak javasolni kell, hogy hagyják abba a szoptatást a BLENREP-kezelés megkezdése előtt, és tartózkodjanak tőle az utolsó dózist követő 3 hónapon át.

Termékenység

Az állatkísérletek eredményei, valamint a hatásmechanizmusa alapján a belantamab mafodotin károsíthatja a szaporodóképes nőtény és hím állatok termékenységét (lásd 5.3 pont).

Emiatt a későbbiekben gyermeket szülni tervező fogamzóképes nőknek a kezelés megkezdése előtt tanácsot kell adni a petesejtek lefagyasztásának lehetőségéről. Az ezzel a gyógyszerrel kezelt férfiak esetében javasolt a kezelés megkezdése előtt sperma lefagyasztása és tárolása.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A BLENREP közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.4 és 4.8 pont). A betegeknek javasolni kell, hogy óvatosan vezessenek gépjárművet vagy kezeljenek gépeket, mivel a BLENREP hatást gyakorolhat a látásukra.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A BLENREP biztonságosságát a 205678-as számú vizsgálatban 2,5 mg/ttkg BLENREP-et kapó 95 betegnél értékelték. A leggyakoribb mellékhatások ($\geq 30\%$) a keratopathia (71%) és thrombocytopenia (38%) voltak. A leggyakoribb súlyos mellékhatások a pneumonia (7%), láz (7%) és IRR (3%) voltak. A BLENREP-et kapó betegek 9%-ánál került sor a kezelés végleges abbahagyására mellékhatás miatt, 3%-uknál a természetes mellékhatásokhoz kapcsolódóan.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázatban kerültek összefoglalásra a 3 hetenként 2,5 mg/ttkg ajánlott dózisé BLENREP-et kapó betegeknél előfordult mellékhatások.

A gyakorisági kategóriák a következőképpen kerültek meghatározásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon

ritka (< 1/10 000) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategórián belül, ahol ez értelmezhető, a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek feltüntetésre.

3. táblázat BLENREP-pel kezelt, myeloma multiplex-es betegeknél jelentett mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Mellékhatások ^a	Gyakoriság	Előfordulási gyakoriság (%)	
			Bármilyen súlyossági fokú	3-4. súlyossági fokú
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Pneumonia ^b	Nagyon gyakori	11	7
	Felső légúti fertőzések	Gyakori	9	0
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia ^c	Nagyon gyakori	38	22
	Anaemia		27	21
	Lymphopenia ^d		20	17
	Leukopenia ^e		17	6
	Neutropenia ^f		15	11
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Keratopathia ^g	Nagyon gyakori	71	31
	Homályos látás epizódok ^h		25	4
	Száraz szem epizódok ⁱ		15	1
	Photophobia	Gyakori	4	0
	Szemirritáció		3	0
	Ulceratív keratitis	Nem gyakori	1	1
	Infectív keratitis		1	1
	Cornea hypaesthesia ^j	Nem ismert	n.a.	n.a.
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Pneumonitis	Nem ismert	n.a.	n.a.
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger	Nagyon gyakori	25	0
	Hasmenés		13	1
	Hányás	Gyakori	7	2
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Albuminuria ^l	Gyakori	2	1
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz	Nagyon gyakori	23	4
	Fáradtság		16	2
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett glutamát-oxálacetát transzamináz-szint	Nagyon gyakori	21	2
	Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint		11	3
	Emelkedett kreatinin-foszfokináz-szint	Gyakori	5	2
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Infúzióval összefüggő reakciók ^k	Nagyon gyakori	21	3

n.a. = nem alkalmazható

^a A mellékhatásokat a MedDRA alapján tüntettük fel és a CTCAE v4.03 alapján határoztuk meg a súlyossági fokukat.

^b Beleértve a pneumóniát és a herpes simplex pneumóniát.

^c Beleértve a thrombocytopeniát és a csökkent thrombocyta-számot.

^d Beleértve a lymphopeniát és a csökkent lymphocyta-számot.

^e Beleértve a leukopeniát és a csökkent fehérvérsejtszámot.

^f Beleértve a neutropeniát és a csökkent neutrofilszámot.

^g A szemészeti vizsgálatok alapján, szaruhártya epithelium elváltozások formájában tünetekkel vagy azok nélkül.

^h Beleértve a kettős látást, homályos látást, csökkent látásélességet és látáskárosodást.

ⁱ Beleértve a szemszárazságot, kellemetlen érzést a szemben és szemviszketést.

^j A preferált szakkifejezés: csökkent cornea-érzékenység.

^k Beleértve a vizsgálok által az infúciónak tulajdonított mellékhatásokat. Az infúzióval összefüggő reakciók közé tartozhatnak, a teljesség igénye nélkül, a láz, a hidegrázás, a hasmenés, a hányinger, a gyengeségérzés, a vérnyomás-emelkedés, lethargia, tachycardia.

^l A BLENREP klinikai programjában – többek között a 205678-os számú vizsgálatban – részt vevő betegek adataiból azonosítva. A gyakoriságot a teljes program alapján határozták meg.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Cornealis nemkívánatos hatások

A szaruhártyát érintő mellékhatásokat a 205678-as vizsgálatban a biztonságossági populációban vizsgálták (n = 218), amelyben 2,5 mg/ttkg-os adaggal kezelt betegek is szerepeltek (n = 95). Szemet érintő rendellenességek a betegek 74%-ánál fordultak elő, és a leggyakoribb mellékhatások a keratopathia és a szaruhártya epitheliumának microcystaszerű epithelialis elváltozásai voltak [szemvizsgálat során azonosítva, tünetekkel vagy azok nélkül] (71%), homályos látás (25%) és száraz szem tünetek (15%). A belantamab mafodotinnal kezelt betegek 18%-ánál jelentettek látáscsökkenést (20/50 alatti érték Snellen-táblával) a jobban látó szemben, illetve 1%-nál súlyos látásvesztést (20/200 vagy rosszabb) a jobban látó szemben.

A 2. vagy ennél magasabb súlyossági fokú szaruhártya-elváltozások (korrekcióval elérhető legjobb látásélesség vagy keratopathia a szemvizsgálat során) megjelenéséig eltelt időtartam medián értéke 36 nap volt (tartomány 19–143 nap). Az ezen szaruhártya-elváltozások rendeződéséig eltelt idő medián értéke 91 nap volt (tartomány 21–201 nap).

A szaruhártya-elváltozások (keratopathia) a betegek 47%-ánál vezettek a kezelés szüneteltetéséhez, és a 27%-uknál dóziscsökkentéshez. A betegek három százaléka hagyta abba a kezelést szemészeti mellékhatások miatt.

Infúzióval összefüggő reakciók

A klinikai vizsgálatok során az infúzióval összefüggő reakciók (IRR) előfordulási gyakorisága a 2,5 mg/ttkg belantamab mafodotinnal kezelt betegeknél 21% volt, és a legtöbb (90%) az első infúzió alkalmával jelentkezett. A legtöbb IRR-t 1. súlyossági fokúként (6%) és 2. súlyossági fokúként (12%) jelentették, míg 3%-nál tapasztaltak 3. súlyossági fokú IRR-t. Súlyos IRR-t a betegek 4%-ánál jelentettek, és a tünetek között volt a láz és a lethargia. Az IRR első megjelenéséig eltelt idő, valamint az első IRR időtartamának medián értéke 1 nap volt. Egy beteg (1%) abbahagyta a kezelést infúzióval összefüggő reakciók miatt – nála 3. súlyossági fokú IRR lépett fel az első és a második infúzió alatt. Nem jelentettek 4. és 5. súlyossági fokú IRR-eket.

Thrombocytopenia

Thrombocytopeniás mellékhatások (thrombocytopenia és csökkent thrombocytaszám terminológiával) a 2,5 mg/ttkg belantamab mafodotinnal kezelt betegek 38%-ánál fordult elő. 2. súlyossági fokú thrombocytopeniás esemény a betegek 3%-ánál, 3. súlyossági fokú a 9%-uknál és 4. súlyossági fokú a 13%-uknál fordult elő. 3. súlyossági fokú vérzéses események a betegek 2%-ánál fordultak elő, míg 4. vagy 5. súlyossági fokú eseményt nem jelentettek.

Fertőzések

Felső légúti fertőzéseket gyakran jelentettek a belantamab mafodotin klinikai programja során, ezek többnyire enyhék vagy közepesen súlyosak voltak (1-3. súlyossági fokú), a 2,5 mg/ttkg belantamab mafodotinnal kezelt betegek 9%-ánál jelentkeztek. Nem jelentettek súlyos mellékhatásnak minősülő felső légúti fertőzést.

A pneumonia volt a leggyakoribb jelentett fertőzés, a 2,5 mg/ttkg belantamab mafodotinnal kezelt betegek 11%-ánál. Súlyos mellékhatásként szintén a pneumóniát jelentették a leggyakrabban, a betegek 7%-ánál. A halálos kimenetelű fertőzések elsődlegesen a pneumóniának voltak tulajdoníthatók (1%).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nem figyeltek meg túladagolást a klinikai vizsgálatok alkalmával.

A belantamab mafodotin túladagolására nincs specifikus antidotum. Túladagolás esetén a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani a mellékhatások jelei és tünetei tekintetében, és haladéktalanul megfelelő szupportív kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganattellenes szerek, monoklonális antitestek és antitest–gyógyszer konjugátumok, ATC kód: L01FX15

Hatásmechanizmus

A belantamab mafodotin egy humanizált IgG1k monoklonális antitest, egy citotoxikus szerrel, a maleimido-kaproil-monometil-aurisztatin F-fel (mcMMAF) konjugálva. A belantamab mafodotin a sejtfelszíni B-sejt érési antigénhez (B cell maturation antigen – BCMA) kötődik és gyorsan internalizálódik. Miután bejut a tumorsejt belsejébe, a citotoxikus szer felszabadul, károsítva a mikrotubulus-hálózatot, amely a sejtciklus leállításához és apoptózishoz vezet. Az antitest fokozza az immuneffektor sejtek toborzását és aktiválását, elpusztítva a tumorsejteket antitestfüggő celluláris citotoxicitás és fagocitózis által. A belantamab mafodotin által kiváltott apoptózist immunogén sejthalálmarkerek kísérik, amelyek hozzájárulhatnak a tumorsejtek ellen fellépő adaptív immunválasz kialakulásához.

Farmakodinámiás hatások

Szív-elektrofiziológia

Az expozíciós QTc-analízis alapján az ajánlott 2,5 mg/ttkg dózisban 3 hetenként adott belantamab mafodotin nem vezetett számottevő QTc-megnyúláshoz (>10 ezredmásodperc).

Immunogenitás

A myeloma multiplexben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a betegek <1%-ánál (2/274) találtak anti-belantamab mafodotin-antitesteket a belantamab mafodotin adását követően. A két beteg egyikénél kimutattak neutralizáló anti-belantamab mafodotin-antitesteket.

Klinikai hatásosság

A 205678-as vizsgálat nyílt elrendezésű, kétkaros, II. fázisú, multicentrikus vizsgálat volt, amely a belantamab mafodotin monoterápiában történő alkalmazását értékelte olyan myeloma multiplexben szenvedő betegeknél, akik nem reagáltak legalább egy – monoterápiában vagy kombinációban alkalmazott – proteaszómagátlóval, egy immunmoduláns gyógyszerrel és egy anti-CD38 monoklonális antitesttel végzett kezelésre. Azon betegeket vonták be a vizsgálatba, akik átestek autológ őssejtátültetésre, vagy az átültetésre nem voltak alkalmasak és a betegségük értékelhető volt a Nemzetközi Myeloma Munkacsoport (International Myeloma Working Group, IMWG) kritériumrendszere alapján.

A betegeket véletlen besorolással osztották a 2,5 mg/ttkg dózisban (n=97) vagy a 3,4 mg/ttkg dózisban (n=99) belantamab mafodotint intravénás infúzióban 3 hetenként kapó csoportba, a gyógyszert a betegség progressziójáig vagy nem tolerálható toxicitás jelentkezéséig kapták (lásd 4. táblázat). A lent szereplő adatok a 2,5 mg/ttkg kohorszból származnak, akik az átfogó előny-kockázat értékelés alapján javasolt terápiás dózist kapták (lásd 4.2 pont).

4. táblázat: Kiindulási demográfiai és a betegség jellemzők

Kiindulási jellemzők		2,5 mg/ttkg (N=97)
Életkor	Medián (tartomány) Interkvartilis tartomány	65,0 (39–85) 60–70
Nem	Férfi Nő	51 (53%) 46 (47%)
ECOG-pontszám az induláskor	0/1 2	33%, 50%, 17%
ISS stádium a szűréskor	II III	33 (34%) 42 (43%)
Citogenetikai kockázat	Magas kockázat*	26 (27%)
A korábbi kezelési vonalak száma	Medián Tartomány	7 (3–21)
Az expozíció időtartama	Medián Tartomány	9 hét (2–75)
Kezelési ciklusok	Medián Tartomány	3 (1–17)

ECOG = ECOG teljesítménystátusz (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)

ISS = nemzetközi stádiumbesorolási rendszer (International Staging System)

*Nagy kockázatot jelentő citogenetikus faktorok [pozitív t (4;14), t (14;16) és 117p13del-re]

Az elsődleges végpont az összesített válaszarány volt a független vizsgálóbizottság (Independent Review Committee, IRC) által vizsgálva az IMWG Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma kritériumrendszere alapján. Az 5. táblázat ismerteti a 205678-as vizsgálat eredményeit.

5. táblázat A BLENREP hatásossága a 205678-as vizsgálat myeloma multiplexes betegeinél

Klinikai válasz	2,5 mg/ttkg (n = 97)
Összesített válaszarány (overall response rate, ORR), % (97,5%-os CI)	32% (22, 44)
Szigorúan vett teljes válasz (stringent complete response, sCR), n (%)	2 (2%)
Teljes válasz (complete response, CR), n (%)	5 (5%)
Nagyon jó részleges válasz (very good partial response, VGPR), n (%)	11 (11%)
Részleges válasz (partial response, PR), n (%)	13 (13%)
Kedvező klinikai hatásarány (CBR)*, (%) (95%-os CI)	36% (26,6, 46,5)
A válasz medián időtartama hónapokban (95%-os CI)	11 (4,2-nem érték el)
A válasz 12. hónapban való fennmaradásának valószínűsége (95%-os CI)	0,50 (0,29, 0,68)
A válaszig eltelt idő hónapokban (medián) (95%-os CI)	1,5 (1,0, 2,1)
A legjobb válaszig eltelt idő hónapokban (medián) (95%-os CI)	2,2 (1,5, 3,6)
A teljes túlélés értéke hónapokban (medián) (overall survival, OS) (95%-os CI)	13,7 (9,9-nem érték el)
A túlélés valószínűsége a 12. hónapban (95%-os CI)	0,57 (0,46, 0,66)

* Kedvező klinikai hatásarány (CBR – Clinical benefit rate): sCR+CR+VGPR+PR+minimális válaszreakció

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a BLENREP vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségetől a myeloma multiplexben (lásd 4.2 pont, gyermeknél és serdülőknél történő alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A belantamab mafodotin maximális szérumkoncentrációja általában az infúzió beadásának végén, vagy röviddel azután volt megfigyelhető, míg a cisz-mcMMAF koncentrációja a beadás után hozzávetőleg 24 órával tetőzött. A belantamab mafodotin koncentrációinak mértani középértéke a C_{max} esetében 43 mikrogramm/ml, illetve az $AUC_{(0-tau)}$ esetében 4,6666 mikrogramm×óra/ml volt. A cisz-mcMMAF koncentrációinak mértani középértéke a C_{max} esetében 0,6 nanogramml/ml, illetve az $AUC_{(0-168h)}$ esetében 84 nanogramml×óra/ml volt.

Eloszlás

A belantamab mafodotin átlagos egyensúlyi megoszlási térfogata 10,8 liter volt.

Biotranszformáció

A belantamab mafodotin monoklonális antitest komponense várhatóan kis méretű peptidekre és aminosavakra bomlik protelízis útján, a kiterjedten jelen lévő fehérjebontó enzimek által. A cisz-

mcMMAF korlátozott metabolikus clearance-t mutatott a humán S9 májsejtfrakciókkal végzett inkubációs vizsgálatokban.

Gyógyszerkölcsonhatás

In vitro vizsgálatok eredményei alapján a cisz-mcMMAF szubsztrátja az (OATP)1B1 és OATP1B3 organikus anion transzporter polipeptidnek, az (MRP)1, MRP2 és MRP3 multidrug rezisztencia-asszociált fehérjének, az epesó-exportáló pumpának (BSEP), illetve lehetséges szubsztrátja a P-glikoproteinnek (P-gp).

Elimináció

A belantamab mafodotin lassan ürült, a teljes plazma-clearance érték 0,92 liter/nap, míg a terminális felezési idő 12 nap volt. Az idő előrehaladtával a clearance 28%-kal csökkent 0,67 liter/nap-ra, a terminális felezési idő 14 nap volt. Az adagolás előtti cisz-mcMMAF koncentrációk minden egyes dózis esetében tipikusan a mérhetőség (0,05 nanogramm/ml) határa alatt voltak.

Egy állatkísérletben a radioaktív cisz-mcMMAF dózis hozzávetőleg 83%-a kiválasztódott a székletbe, a vizeletbe történő kiválasztódás kisebb jelentőségű ürülési útnak mutatkozott. Találtak intakt cisz-mcMMAF-t az emberi vizeletben, miközben más, MMAF-hez köthető metabolitot nem észleltek.

Linearitás/nem linearitás

A belantamab mafodotin dózissal arányos farmakokinetikát mutat az ajánlott dózistartományban, a clearance csökkenésével az idő előrehaladtával.

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 év)

Nem végeztek célzott vizsgálatokat időseknél. Az életkor nem volt szignifikáns kovariáns a populáció farmakokinetikai elemzéseiben.

Vesekárosodás

Nem végeztek célzott vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegeknek. A vesekárosodás nem volt szignifikáns kovariáns a populáció farmakokinetikai elemzéseiben, amelyekben egyaránt előfordultak ép veseműködésű, valamint enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek.

Májkárosodás

Nem végeztek célzott vizsgálatokat májkárosodásban szenvedő betegeknek. A májkárosodás nem volt szignifikáns kovariáns a populáció farmakokinetikai elemzéseiben, amelyekben egyaránt előfordultak ép májműködésű, valamint enyhe májkárosodásban szenvedő betegek.

Testtömeg

A testtömeg szignifikáns kovariáns volt a populáció farmakokinetikai elemzéseiben. A belantamab mafodotin C_{max} értéke a tipikus (75 kg-os) beteghez képest +10%-kal magasabbra becsülték 100 kg-os testtömeg esetén (+20% 130 kg esetén), és 10%-kal kevesebbre 55 kg-nál (-20% 40 kg-nál).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állatokra vonatkozó toxikológia és farmakológia

Patkányokkal és majmokkal végzett nem klinikai vizsgálatokban a javasolt 2,5 mg/ttkg klinikai adag $\geq 1,2$ -szeres expozíciója esetén, a (belantamab mafodotinnal közvetlenül összefüggő) fő mellékhatások a megemelkedett májenzimszintek voltak, amelyek néha hepatocelluláris nekrozissal társultak ≥ 10 és ≥ 3 mg/ttkg mellett, valamint a tüdőben az eozinofil anyagot felvevő alveoláris makrofágok számának növekedése ≥ 3 mg/ttkg mellett (csak patkánynál). A legtöbb állatkísérletes lelet a konjugált

citotoxikus gyógyszerkomponenshez kapcsolható. A herékben és tüdőben észlelt kórszövettani elváltozások patkányokban nem voltak reverzibilisek.

Megfigyeltek patkányoknál és nyulaknál sejtnekrózist a szaruhártya epitheliumában és/vagy a szaruhártya hámsejtjeinek fokozott mértékű sejtosztódását. Nyulaknál megfigyelték a cornea stroma gyulladását, ami felszíni homállyal és vaszkularizációval korrelált. A belantamab mafodotin testszerte a BCMA-receptor sejtmembránon történő expressziójától független mechanizmussal kerül a sejtek belsejébe.

Karcinogenitás/mutagenitás

A belantamab mafodotin genotoxikus volt humán limfocitákra egy *in vitro* szűrővizsgálatba, amely összhangban van a cisz-mcMAFF azon farmakológiai hatásával, miszerint hozzájárul a mikrotubulusok károsításához, ezzel aneuploidiót okozva.

Nem végeztek karcinogenitási vagy célzott genotoxicitási vizsgálatokat a belantamab mafodotinra vonatkozóan.

Reprodukciós toxicitás

Nem végeztek állatkísérleteket a belantamab mafodotin reprodukcióra vagy fejlődésre gyakorolt esetleges hatásainak értékelésére. A hatásmechanizmusa alapján a gyorsan osztódó sejteket öli meg, ezáltal hatást gyakorolna a fejlődő embrióra is, amelynek szintén gyorsan osztódó sejtjei vannak. Ezenkívül fennáll a lehetséges kockázata az örökletes elváltozásoknak is, a petesejtek vonatkozásában előforduló aneuploidia miatt.

A hím és nőstény ivarszervekre gyakorolt hatást állatoknál ≥ 10 mg/ttkg dózis mellett vizsgálták, amely hozzávetőleg a klinikai dózishoz megfelelő expozíció 4-szeresét jelenti. Luteinizált anovulációs tüszőket észleltek a patkányok petefészkében 3 hetes adagolás után. A patkány hím ivarszervekben észlelt, és ismételt adagolást követően progrediáló nemkívánatos jelenségek közé tartoztak a herecsatornácskák látható degenerációja/atrófiája, amely általában az adagolás abbahagyása után sem visszafordítható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-citrát
nitromsav
trehalóz-dihidrát
dinátrium-edetát
poliszorbát 80

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

4 év.

Elkészített oldat

Az elkészített oldat 4 órán át tárolható szobahőmérsékleten (20 °C – 25 °C) vagy 4 órán át tárolható hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C). Nem fagyasztható!

Hígított oldat

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, az alkalmazás előtt a hígított oldat tárolható hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) legfeljebb 24 órán át. Nem fagyasztható! Amennyiben hűtőszekrényben volt tárolva, alkalmazás előtt hagyni kell a hígított oldatot szobahőmérsékletűre felmelegedni.

A hígított infúziós oldat tárolható szobahőmérsékleten (20 °C – 25 °C) legfeljebb 6 órán át (beleértve az infúzió időtartamát is).

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

100 mg por I-es típusú injekciós üvegben, bróm-butil gumidugóval, alumínium fedőlappal és műanyag kupakkal lezárva.

Kiszerelés: 1 injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az oldatos infúzió elkészítése

A BLENREP citotoxikus, daganatellenes gyógyszer. A megfelelő kezelésére vonatkozó eljárásokat követni kell. A feloldást és a hígítást aseptikus körülmények között kell elvégezni.

A BLENREP ajánlott dózisa 2,5 mg/ttkg intravénás infúzióként alkalmazva 3 hetente egyszer.

A beteg aktuális testtömege (kg) alapján kell kiszámolni a szükséges mennyiségű oldat dózisát (mg), teljes térfogatát (ml) és az ehhez szükséges injekciós üveget számát.

Feloldás

1. Vegye ki a BLENREP injekciós üveget/üvegeket a hűtőszekrényből, és hagyja állni hozzávetőleg 10 percig, hogy felmelegedjen szobahőmérsékletűre.
2. Az egyes injekciós üvegek tartalmát 2 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani az 50 mg/ml koncentráció elérése érdekében. Finoman mozgassa az üveget a feloldódás elősegítése érdekében. Ne rázza!
3. Nézze meg az elkészített oldatot, hogy lát-e benne részecskéket vagy észlel-e elszíneződést. Az elkészített oldat tiszta vagy opálos, színtelen vagy sárga vagy barna folyadék kell legyen. Az injekciós üveg tartalmát meg kell semmisíteni, amennyiben a fehérje eredetű áttetsző vagy fehéres részecskéken kívül idegen eredetű részecskék is láthatók benne.

Hígítási útmutató az intravénás alkalmazáshoz

1. Fel kell szívni a kiszámított dózisnak megfelelő térfogatú oldatot az injekciós üveg(ek)ből.
2. Adja hozzá a szükséges mennyiségű BLENREP-et az infúziós zsákban lévő 250 ml, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldathoz. Az oldat összekeveréséhez óvatosan fordítsa meg a zsákot. A hígított oldat végső koncentrációja 0,2 mg/ml és 2 mg/ml érték között kell legyen. **NE RÁZZA!**
3. Az injekciós üvegben esetlegesen megmaradt, elkészített, fel nem használt BLENREP-oldatot meg kell semmisíteni.

Amennyiben a hígított oldatot nem használják fel azonnal, tárolható hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) legfeljebb 24 órán át a beadás előtt. Amennyiben hűtőszekrényben tárolták, alkalmazás előtt hagyni kell a hígított oldatot szobahőmérsékletűre felmelegedni. A hígított infúziós oldat tárolható szobahőmérsékleten (20 °C – 25 °C) legfeljebb 6 órán át (beleértve az infundálás időtartamát is).

Az alkalmazásra vonatkozó útmutató

1. A hígított oldatot intravénás infúzió formájában, 30 perc alatt kell beadni, polivinil-kloridból vagy poliolefinből készült infúziós szerelék segítségével.
2. A hígított oldatot nem szükséges szűrni. Amennyiben mégis szűrjük, poliéter-szulfon (PES) alapú szűrő használata javasolt.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1474/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. augusztus 25.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. június 29.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE A FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Sigma-Aldrich Manufacturing LLC
3300 South Second Street,
St. Louis, MO 63118
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciaidőpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

Az oktatási program a haematológusok/onkológusok, szemész szakorvosok és betegek számára hivatott segíteni megérteni a belantamab mafodotinhoz kapcsolódó szaruhártyát érintő kockázatokat annak érdekében, hogy a szaruhártya vizsgálati eredmények és/vagy a látást érintő változások mihamarabb felismerésre és kezelésre kerüljenek, a készítmény kísérőirataival összhangban.

A BLENREP (belantamab mafodotin) az egyes tagállamokban történő forgalomba hozatalát megelőzően a forgalomba hozatali engedély jogosultja meg kell állapodjon az illetékes nemzeti hatósággal az oktatóanyagok tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikációs csatornát, terjesztési módokat, és a program bármely egyéb aspektusáról.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles gondoskodni arról, hogy minden tagországban, ahol a BLENREP (belantamab mafodotin) forgalomba kerül, minden olyan egészségügyi szakember, valamint beteg/gondozó, aki valószínűsíthetően felírja, kiadja vagy megkapja a BLENREP-et (belantamab mafodotin), hozzáférjen/megkapja a következő, szakmai szervezeteken át terjesztett oktatóanyagokat:

- Oktatóanyagok egészségügyi szakemberek számára (beleértve a haematológusokat/onkológusokat/szemész szakorvosokat):
 - Cornealis mellékhatásokra vonatkozó útmutatók
 - Szemészeti szűrővizsgálatra vonatkozó szűrővizsgálati lap
- Oktatóanyagok betegek számára:
 - Szaruhártyát érintő mellékhatásokra vonatkozó útmutatók
 - Gyógyszertári és betegkártya szemcsepp kiadásáról.
- Alkalmazási előírás (SmPC) és betegtájékoztató (PIL)

Az anyagok kulcsfontosságú elemei

A cornealis mellékhatásokra vonatkozó, egészségügyi szakembereknek szóló útmutatók

A keratopathiára vagy a szaruhártya epitheliumában jelentkező microcysta-szerű elváltozásokra vonatkozó lényeges információk:

- A betegek tájékoztatása a kezelés során esetlegesen előforduló, szaruhártyát érintő nemkívánatos hatásokról.
- Azok a betegek, akiknél előfordultak szárazszem-tünetek, hajlamosabbak a szaruhártya epitheliumát érintő elváltozásokra.

A biztonságossági aggály kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedésekkel történő minimalizálására vonatkozó részletek:

- Szemészeti vizsgálatokat kell végezni, beleértve a látásélességet és réslámpás vizsgálatot, a kezelés megkezdése előtt, a soron következő 3 kezelési ciklus előtt és a klinikai indokoltság alapján bármikor a kezelés teljes időtartama alatt.
- Azoknál a betegeknél, akiknél keratopathia lép fel a látásélesség változásával vagy a nélkül, szükségessé válhat a dózis módosítása (halasztás és/vagy csökkentés) vagy a kezelés abbahagyása, a vizsgálati eredmények súlyosságától függően.
- Hangsúlyozni kell az alkalmazási előírás ismeretének szükségességét.

A betegeknek szóló tanácsadás során átadandó kulcsfontosságú üzenetek:

- Javasolni kell a betegeknek, hogy a kezelés alatt naponta legalább 4-szer alkalmazzanak tartósítószermentes műkönnyet.
- A betegeknek kerülniük kell a kontaktlencse alkalmazását a kezelés végéig.

- A betegeknek tájékoztatniuk kell hematológusukat/onkológusukat, amennyiben szaruhártyát érintő mellékhatásokat észlelnek.
- A szaruhártya-tüneteket jelentő betegeket szemész szakorvoshoz kell irányítani.
- A betegeket figyelmeztetni kell, hogy csak óvatosan vezessenek gépjárművet vagy kezeljenek gépeket.

Egészségügyi szakemberek oktatóanyaga

A szem anatómiája és fiziológiája:

- Ábrák rendelkezésre bocsátása és elmagyarázása a szem felépítésről.
- A keratopathia bemutatása a vizsgálati eredmények és a betegek visszajelzései alapján.

A szemvizsgálatok leírása:

- A réslámpás vizsgálat részletes információkat szolgáltat a szem anatómiai struktúráiról. Segíthet sokféle állapot felismerésében, beleértve a keratopathiát vagy a szaruhártya epitheliumában jelentkező microcysta-szerű elváltozásokat (ahogyan azok a szemvizsgálatkor észlelhetők).
- A látásélesség vizsgálata információt szolgáltat a látószervrendszer azon képességéről, hogy finom részleteket tudjon megkülönböztetni a látótérben.
- A legjobb korrigált látásélesség (BCVA) a korrekció által (például szemüveggel) elért látásélességre vonatkozik, a standard Snellen látásélességi táblával, egy, illetve mindkét szemet is mérve.
- A látásélességi pontszámok (20/20 versus <20/20) összefoglalása, és hogy a betegek hogyan tudják korrigálni és kezelni a 20/20-nál alacsonyabb értékeket.

Szemészeti szűrővizsgálatra vonatkozó szűrővizsgálati lap:

- Fontos információkat tartalmaz a belantamab mafodotin-kezeléssel összefüggő szaruhártya-mellékhatásokról, a mellékhatások kezeléséről, és útmutatást tartalmaz a kezelőorvos és a szemész szakorvos közötti, betegekre vonatkozó kommunikáció elősegítésére.

A betegeknek szóló, szaruhártyát érintő mellékhatásokra vonatkozó útmutatók

A betegeknek szóló, szaruhártyát érintő mellékhatásokra vonatkozó útmutatóknak a következő kulcsfontosságú információkat kell tartalmazniuk:

- Szaruhártyát érintő mellékhatások előfordulhatnak a kezelés alatt. Azok a betegek, akiknél előfordultak szárazszem-tünetek, hajlamosabbak a szaruhártya epitheliumát érintő elváltozásokra.
- Szemészeti vizsgálatokat kell végezni, beleértve a látásélességet és réslámpás vizsgálatot, a kezelés megkezdése előtt, a soron következő 3 kezelési ciklus előtt és a klinikai indokoltság alapján bármikor a kezelés teljes időtartama alatt.
- Azoknál a betegeknél, akiknél keratopathia lép fel a látásélesség változásával vagy a nélkül, szükségessé válhat a dózis módosítása (halasztás és/vagy csökkentés), vagy a kezelés abbahagyása, a vizsgálati eredmények súlyosságától függően.
- Tájékoztassa hematológusát/onkológusát bármilyen korábban fennálló látás- vagy szemproblémáról.
- Olvassa el a betegtájékoztatót.

A keratopathia kockázatát jelző jelek és tünetek leírása

- Amennyiben a belantamab mafodotin alkalmazása alatt változást észlel a látásában, lépjen kapcsolatba hematológusával/onkológusával. A tünetek közé tartoznak következők:
 - a szem kivörösödése, kiszáradása, viszketése, égő érzés vagy porszem érzése a szemben,

- fényérzékenység,
 - homályos látás,
 - szemfájdalom,
 - a szem fokozott könnyezése.
- Ha változásokat észlel a látásában a kezelés megkezdése után (az utolsó vizit óta a változások javultak, fennmaradtak vagy rosszabbodtak), lépjen kapcsolatba hematológusával/onkológusával.
 - A kezelőorvosa meg fogja Önt kérni, hogy használjon a kezelés időtartama alatt tartósítószermentes műkönnyet. Ezt az utasításnak megfelelően használja.

Szemcsepp betegkártya:

- A betegkártya jelzi, hogy a beteg belantamab mafodotin-kezelésben részesül, és tartalmazza a hematológus/onkológus/szemész szakorvos elérhetőségi adatait.
- Mutassa meg az egészségügyi szakembereknek a vizsgálatok során.

Szemcsepp gyógyszerértési kártya:

- A beteg mutassa meg a gyógyszerésznek a gyógyszerértési kártyát, hogy az utasításnak megfelelő tartósítószermentes műkönnyet válasszon a számára.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (7) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Annak érdekében, hogy meghatározzák a BLENREP hatásosságát és biztonságosságát olyan relapszusos/refrakter myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegek esetében, akik előzetesen legalább négy kezelésben részesültek, és akik nem reagáltak legalább egy proteaszómagátlóval, egy immunmoduláns gyógyszerrel és egy anti-CD38 monoklonális antitesttel végzett kezelésre, és akik betegsége progrediált a legutóbbi terápia óta, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a DREAMM-2 (205678) vizsgálat eredményeit, amely a belantamab mafodotin hatásosságát vizsgálta olyan myeloma multiplexben szenvedő betegeknek, akik 3 vagy több előzetes kezelésben részesültek, akik nem reagáltak egy proteaszómagátlóval és egy immunmoduláns gyógyszerrel végzett kezelésre, illetve sikertelen volt náluk egy anti-CD38-antitest kezelés.	2023. február
Annak érdekében, hogy meghatározzák a BLENREP hatásosságát és biztonságosságát olyan myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegek vonatkozásán, akik előzetesen legalább négy kezelésben részesültek, és akik nem reagáltak legalább egy proteaszómagátlóval, egy immunmoduláns gyógyszerrel és egy anti-CD38 monoklonális antitesttel végzett kezelésre, és akik betegsége progrediált a legutóbbi terápia óta, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a DREAMM-3 (207495) vizsgálat eredményeit, amely a belantamab mafodotin hatásosságát hasonlította össze a pomalidomid plusz kis dózísú dexametazon (pom/dex) kezeléssel relapszusos/refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegek esetében.	2024. július

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGETAJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

BLNREP 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
belantamab mafodotin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg belantamab mafodotin injekciós üvegenként (feloldás után 50 mg/ml)

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: nátrium-citrát, citromsav, trehalóz-dihidrát, dinátrium-edetát, poliszorbát 80.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás és hígítás után intravénás infúzióként alkalmazandó.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Felnyitáshoz itt nyomja be

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus: elővigyázatossággal kezelendő

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1474/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

BLNREP 100 mg por koncentrátumhoz
belantamab mafodotin
iv.
citotoxikus

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

BLNREP 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

belantamab mafodotin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a BLNREP és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a BLNREP Önnek történő adása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a BLNREP-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a BLNREP-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a BLNREP és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A BLNREP **belantamab mafodotin** nevű hatóanyagot tartalmaz, amely egy *monoklonális antitest*, összekapcsolva egy daganatellenes szerrel, amely el tudja pusztítani a myeloma multiplex-sejteket. A monoklonális antitest egy fehérje, amelyet úgy terveztek, hogy megtalálja a myeloma multiplex daganatsejteket a testben és hozzájuk kötődjön. Miután hozzákötődik a daganatos sejtekhez, a daganatellenes szer felszabadul, és elpusztítja a daganatos sejteket.

A BLNREP olyan felnőttek kezelésére javallott, akik a myeloma multiplex nevű, csontvelőt érintő rosszindulatú daganatos betegségben szenvednek.

2. Tudnivalók a BLNREP Önnek történő adása előtt

Ön nem kaphat BLNREP -et:

- ha allergiás a belantamab mafodotinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

➔ **Beszéljen kezelőorvosával**, ha úgy gondolja, hogy ez érvényes Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Szemproblémák

A BLNREP szemszárazságot, homályos látást vagy egyéb szemproblémákat okozhat.

Az Ön szemét szemész szakorvosnak kell megvizsgálna a kezelés megkezdése előtt, majd úgyszintén a BLNREP három következő adagjának beadása előtt is. A kezelőorvosa további szemvizsgálatokat is rendelhet a BLNREP kezelés időtartama alatt. Fontos, hogy megvizsgálják a szemét a BLNREP-

kezelés ideje alatt még akkor is, ha az Ön látása jónak is tűnik, mivel egyes elváltozások tünetmentesek lehetnek, és csak szemészeti vizsgálat során fedezhetők fel.

➔ **Ne használjon kontaktlencsét**, amíg kapja a kezelést.

A kezelőorvosa meg fogja Önt kérni arra, hogy *tartósítószermentes műkönynek* nevezett szemcseppet használjon legalább naponta 4-szer a kezelés időtartama alatt, hogy nedvesítse és síkosítsa a szemét. Az utasításnak megfelelően kell használnia azt.

Ha változást észlel a látásában, a kezelőorvosa szüneteltetheti a BLENREP kezelést, vagy módosíthatja az adagját, vagy megkérheti Önt, hogy menjen el szemész szakorvoshoz. Kezelőorvosa dönthet úgy is, hogy abbahagyja a BLENREP-kezelést.

➔ **Beszéljen kezelőorvosával**, ha homályossá válik a látása vagy más szemproblémát észlel.

Rendellenes véraláfutások és vérzések

A BLENREP csökkentheti a *vérlemezkéknek* nevezett vörsejtek számát, amelyek a véralvadást segítik. Az alacsony vérlemezkeszám (*trombocitopénia*) tünetei közé tartoznak:

- rendellenes véraláfutások a bőrfelszín alatt,
- a szokásosnál hosszabban tartó vérzés vérvételt követően,
- orrvérzés vagy fogínyvérzés vagy súlyosabb vérzések.

A kezelőorvosa vérvizsgálat elvégzésére fogja Önt kérni a kezelés megkezdése előtt, majd a BLENREP-kezelés időtartama alatt rendszeres időközönként, hogy ellenőrizték, normális-e a vérlemezkeszám.

➔ **Mondja el kezelőorvosának**, ha rendellenes vérzés vagy véraláfutás jelentkezik Önnél, vagy egyéb aggasztó tünetet észlel.

Infúzióval összefüggő mellékhatások

A BLENREP-et egy vénába adják be *cseppinfúzióban*. Egyes, infúziót kapó betegeknél kialakulhatnak *infúzióval összefüggő mellékhatások*.

➔ Lásd az „Infúzióval összefüggő mellékhatások” részt a 4. pontban.

Ha Önnél korábban előfordultak ilyen mellékhatások a BLENREP-infúzió, vagy bármilyen más gyógyszer kapcsán:

➔ **Mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek**, mielőtt újabb adag infúziót adnának be Önnél.

Tüdőbetegségek (tüdőgyulladás)

Néhány BLENREP-pel kezelt betegnél súlyos és életveszélyes tüdőgyulladás lépett fel.

A tüdőgyulladás lehetséges tünetei:

- légszomj,
- mellkasi fájdalom,
- újonnan kialakuló vagy súlyosbodó köhögés.

Kezelőorvosa szüneteltetheti vagy leállíthatja a BLENREP-kezelést, ha Önnél ezek a tünetek jelentkeznek.

➔ **Mondja el kezelőorvosának**, ha a tüdejét vagy a légzését érintő bármilyen aggasztó tünet jelentkezik Önnél.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem javallott gyermekek és 18 év alatti serdülők kezelésére.

Egyéb gyógyszerek és a BLENREP

➔ Feltétlenül **tájékoztassa kezelőorvosát** a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne:

➔ **Tájékoztassa erről kezelőorvosát**, mielőtt beadnák Önnek ezt a gyógyszert.

Ha Ön nő, akinél fennállhat a teherbe esés lehetősége:

- A kezelőorvosa terhességi teszt elvégzésre fogja Önt kérni, mielőtt elkezdik Önnél a BLENREP-kezelést.
- Hatékony **fogamzásgátló** módszert kell alkalmaznia a kezelés időtartama alatt, és még 4 hónapon át az utolsó BLENREP-adag beadása után.

Azoknak a nőknek, akiket ezzel a gyógyszerrel kezelnek, és szeretnének gyermeket, javasolt termékenységi tanácsadást kérniük és megfontolandó lehet lefagyasztani petesejteket/embriókat a kezelés előtt.

Ha Ön férfi, akinél fennállhat a gyermeknemzés lehetősége:

- Önnek hatékony **fogamzásgátló** módszert kell alkalmaznia a kezelés időtartama alatt, és még 6 hónapon át az utolsó BLENREP adag beadása után.

Azoknak a férfiaknak, akiket ezzel a gyógyszerrel kezelnek, a kezelést megelőzően javasolt spermát lefagyasztatnia és eltároltatnia.

Szoptatás

Nem szabad szoptatnia a kezelés alatt és még 3 hónapon át az utolsó BLENREP adag beadása után.

Nem ismert, hogy a gyógyszer bejut-e az anyatejbe. Beszéljen erről kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A BLENREP látásproblémákat okozhat, amelyek befolyásolhatják az Ön gépjárművezetési és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

➔ **Ne vezessen gépjárművet vagy kezeljen gépeket**, hacsak nem biztos abban, hogy a látása nem érintett. Beszéljen kezelőorvosával, ha nem biztos ebben.

A BLENREP nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 100 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a BLENREP-et?

A kezelőorvosa fogja meghatározni a BLENREP megfelelő adagját. Az adagot az Ön testtömege alapján számítja ki.

Az ajánlott adag 2,5 mg BLENREP testtömegkilogrammonként. A kezelőorvosa vagy egészségügyi szakember fogja Önnek beadni vénás érbe cseppinfúzióban (*intravénás infúzió*) minden harmadik héten.

Mielőtt beadják Önnek az infúziót, cseppentsen a szemébe síkosító és nedvesítő szemcseppet (tartósítószermentes műkönnyet). Használja a továbbiakban is a szemcseppet legalább naponta 4-szer amíg csak tart Önnél a BLENREP-kezelés.

Ha az előírtnál több BLENREP-et kapott

Ezt a gyógyszert a kezelőorvosa vagy egészségügyi szakember fogja beadni Önnek. Abban a valószínűtlen esetben, ha túl sokat adnának be Önnek (túlادagolás), a kezelőorvosa vizsgálni fogja Önt a mellékhatások tekintetében.

Ha kimarad egy BLENREP-adag

Nagyon fontos, hogy minden egyes megbeszélte időpontra elmenjen, hogy így biztosítsa a kezelés hatásosságát. Ha elmulasztott egy időpontot, beszéljen meg egy másikat, amilyen hamar csak lehetséges.

- ➔ Lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy a kórházzal amilyen hamar csak lehetséges, hogy megbeszéljenek új időpontot az Ön számára.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Infúzióval összefüggő mellékhatások

Egyeseknél allergiaszerű reakciók jelentkezhetnek, amikor infúziót kapnak. Ezek általában percekben vagy órákon belül jelentkeznek, de kialakulhatnak a kezelést követő 24 órában is.

A tünetek közé tartoznak:

- kivörösödés
- hidegrázás
- láz
- nehézlégzés
- szapora szívverés
- vérnyomásesés
- ➔ **Azonnal kérjen orvosi segítséget**, amennyiben úgy gondolja, hogy esetleg ilyen mellékhatás jelentkezett.

További mellékhatások

Mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1-et érinthet

- szemproblémák, beleértve a száruhátya-rendellenességeket (*keratopátia*), a homályos látást és a szemszárazságot.
➔ **Olvassa el az erre vonatkozó információkat** a „Szemproblémák” című szakaszban ezen betegájékoztató 2. pontjában.
- a vérlemezkéknek nevezett, a véralvadást segítő vérsejtek számának csökkenése (*trombocitopénia*), rendellenes véraláfutásokat és vérzéseket okozva.
➔ **Olvassa el az erre vonatkozó információkat** a „Rendellenes véraláfutások és vérzések” című szakaszban ezen betegájékoztató 2. pontjában.
- tüdőgyulladás (*pneumónia*)
- láz
- a vérben az oxigént szállító vörösvértestek számának csökkenése (*anémia*), ami gyengeséget és fáradtságot okoz
- a fehérvérsejtek számának csökkenése a vérben (*limfopénia, leukopénia, neutropénia*).
- a májproblémákra utaló enzimek rendellenes mértékű szintje a vérben (*glutámát-oxálacetát transzamináz [GOT], gamma-glutamiltranszferáz [gamma-GT]*).
- hányinger
- fáradtságérzés
- hasmenés

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- megfázásos vagy megfázásszerű tünetek, például köhögés, orrfolyás vagy torokfájás
- hányás
- rendellenes kreatinin-foszfokináz szint

- fényérzékenység (*fotofóbia*)
- szemirritáció
- habos, habzó vagy buborékosnak tűnő vizelet, ami arra utal, hogy nagy mennyiségű fehérje van a vizeletében (albuminuria)

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- szemfájdalom, esetlegesen fertőzéssel társulva (*fekélyes és fertőzőes keratitisz*)

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- tüdőgyulladás (*pneumonitisz*)
- a szem szaruhártyájának csökkent érzékenysége (*szaruhártya-hipesztézia*)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a BLENREP-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a BLENREP?

A készítmény hatóanyaga a belantamab mafodotin. Egy injekciós üveg 100 mg belantamab mafodotint tartalmaz. Feloldás után az oldat 50 mg belantamab mafodotint tartalmaz milliliterenként.

Egyéb összetevők: nátrium-citrát, citromsav, trehalóz-dihidrát, dinátrium-edetát és poliszorbát 80 (lásd a „A BLENREP nátriumot tartalmaz” című pontot a betegtájékoztató 2. pontjában)

Milyen a BLENREP külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A BLENREP fehér vagy sárga por injekciós üvegben, gumidugóval és műanyag eltávolítható kupakkal lezárva. Egy injekciós üveg dobozonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

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 (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline 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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A kezelésre, elkészítésre és beadásra vonatkozó lépésenkénti útmutató

A beadott gyógyszer nevét és gyártási tétel számát egyértelműen dokumentálni kell a beteg kórlapján.

Az oldatos infúzió elkészítése

A BLENREP citotoxikus, daganatellenes gyógyszer. A megfelelő kezelésére vonatkozó eljárásokat követni kell. A feloldást és a hígítást aseptikus körülmények között kell elvégezni.

A BLENREP ajánlott dózisa 2,5 mg/ttkg intravénás infúzióként alkalmazva, 3 hetente egyszer.

A beteg aktuális testtömege (kg) alapján kell kiszámolni a szükséges mennyiségű oldat dózisát (mg), teljes térfogatát (ml) és az ehhez szükséges injekciós üvegek számát.

Feloldás

1. Vegye ki a BLENREP injekciós üveget/üvegeket a hűtőszekrényből, és hagyja állni hozzávetőleg 10 percig, hogy felmelegedjen szobahőmérsékletűre.
2. Az egyes injekciós üvegek tartalmát 2 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani az 50 mg/ml koncentráció elérése érdekében. Óvatosan mozgassa az üveget a feloldódás elősegítése érdekében. Ne rázza!
3. Nézze meg az elkészített oldatot, hogy lát-e benne részecskéket vagy észlel-e elszíneződést. Az elkészített oldat tiszta vagy opálos, színtelen vagy sárga vagy barna folyadék kell legyen. Az injekciós üveg tartalmát meg kell semmisíteni, amennyiben a fehérje eredetű áttetsző vagy fehéres részecskéken kívül idegen eredetű részecskék is láthatók benne.

Hígítási útmutató az intravénás alkalmazáshoz

1. Fel kell szívni a kiszámított dózisnak megfelelő térfogatú oldatot az injekciós üveg(ek)ből.
2. Adja hozzá a szükséges mennyiségű BLENREP-et az infúziós zsákban lévő 250 ml, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldathoz. Az oldat összekeveréséhez óvatosan fordítsa meg a zsákot. A hígított oldat végső koncentrációja 0,2 mg/ml és 2 mg/ml érték között kell legyen. **NE RÁZZA!**
3. Az injekciós üvegben esetlegesen megmaradt, elkészített, fel nem használt BLENREP oldatot meg kell semmisíteni.

Amennyiben a hígított oldatot nem használják fel azonnal, tárolható hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) legfeljebb 24 órán át a beadás előtt. Amennyiben hűtőszekrényben tárolták, alkalmazás előtt hagyni kell a hígított oldatot szobahőmérsékletűre felmelegedni. A hígított infúziós oldat tárolható szobahőmérsékleten (20 °C – 25 °C) legfeljebb 6 órán át (beleértve az infundálás időtartamát is).

Az alkalmazásra vonatkozó útmutató

1. A hígított oldatot intravénás infúzió formájában, 30 perc alatt kell beadni, polivinil-kloridból vagy poliolefinből készült infúziós szerelék segítségével.
2. A hígított oldatot nem szükséges szűrni. Amennyiben mégis szűrjük, poliéterszulfon (PES) alapú szűrő használata javasolt.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

IV. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a belantamab mafodotinra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

Áttekintve a szaruhártya subbasalis idegfonatának elváltozásaira és a szaruhártya csökkent érzékenységére vonatkozó, a szakirodalomból és a spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatokat, beleértve azokat az eseteket is, ahol nyilvánvaló időbeli és dózisbeli összefüggést, és pozitív de-challenge-et figyeltek meg, valamint a valószínű hatásmechanizmus alapján, a PRAC vezető tagállama szerint a belantamab mafodotin alkalmazása és a szaruhártya subbasalis idegfonatának elváltozásai, illetve a szaruhártya-érzékenység csökkenése közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. Ezért a PRAC vezető tagállama arra a következtetésre jutott, hogy a belantamab mafodotint tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A belantamab mafodotinra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a belantamab mafodotint tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.