

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BLNREP 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z proszkiem zawiera 100 mg belantamabu mafodotinu.

Po rekonstytucji, 1 ml roztworu zawiera 50 mg belantamabu mafodotinu.

Belantamab mafodotin jest koniugatem przeciwciała i leku zawierającym belantamab, defukozylowane humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1k skierowane przeciwko antygenowi dojrzewania komórek B (B cell maturation antigen, BCMA), wytwarzane z wykorzystaniem linii komórkowej ssaków (jajniki chomika chińskiego) przy użyciu technologii rekombinacji DNA, które skoniugowano z maleimidokaproilo-monometylo-aurystatyną F (mcMMAF).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Biały lub żółty liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt BLNREP jest przeznaczony do stosowania w monoterapii szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej cztery schematy leczenia, których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD38, i u których wystąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem BLNREP powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Zalecane leczenie wspomagające

Pacjentów należy poddać badaniu okulistycznemu (w tym badaniu ostrości wzroku i badaniu z użyciem lampy szczelinowej), które powinien wykonać okulista przed rozpoczęciem leczenia, przed każdym z trzech kolejnych cykli leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi podczas całej terapii (patrz punkt 4.4).

Lekarz powinien zalecić pacjentom stosowanie sztucznych łez niezawierających konserwantów przynajmniej 4 razy na dobę począwszy od dnia pierwszej infuzji i przez kolejne dni, do czasu

zakończenia leczenia. Może to zmniejszyć nasilenie objawów rogówkowych (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z objawami zespołu suchego oka można rozważyć dodatkowe leczenie, zgodnie z zaleceniami okulisty.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 2,5 mg/kg mc. produktu BLENREP podawane w postaci infuzji dożyłnej co 3 tygodnie.

Zaleca się, aby kontynuować leczenie do momentu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności (patrz punkt 4.4).

Modyfikacje dawkowania

Zalecane modyfikacje dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych w obrębie rogówki przedstawiono w Tabeli 1. W Tabeli 2 przedstawiono modyfikacje dawkowania zalecane w razie wystąpienia innych działań niepożądanych.

Postępowanie w razie wystąpienia działań niepożądanych w obrębie rogówki

Działania niepożądane w obrębie rogówki mogą być ujawnione w trakcie badania okulistycznego i (lub) objawiać się zmianami ostrości wzroku (patrz punkty 4.4 i 4.8). Lekarz prowadzący powinien zapoznać się z wynikami badania okulistycznego pacjenta przed podaniem leku i ustalić dawkę produktu BLENREP zgodnie z zaleceniami dla stwierdzonych w badaniu objawów skategoryzowanych jako najcięższe i zaobserwowanych w bardziej dotkniętym zmianami oku. Nasilenie objawów może być różne w obu oczach (Tabela 1).

Podczas badania okulista powinien dokonać oceny:

- Wyników badania rogówki i pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. Best Corrected Visual Acuity (BCVA)).
- Jeśli wystąpi pogorszenie BCVA, należy określić związek pomiędzy wynikami badania rogówki a zastosowaniem produktu BLENREP.
- Objawy stwierdzone w badaniu rogówki i BCVA skategoryzowane jako najcięższe powinny zostać zgłoszone lekarzowi prowadzącemu.

Tabela 1. Modyfikacje dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych w obrębie rogówki

Kategoria ^a	Wynik badania okulistycznego	Zalecane modyfikacje dawkowania
Łagodne	<i>Wyniki badania rogówki</i> Łagodna powierzchowna keratopatia^b <i>Zmiana w BCVA</i> Pogorszenie o 1 linię na tablicach Snellena w stosunku do stanu przed rozpoczęciem leczenia.	Kontynuowanie leczenia z zastosowaniem dotychczasowej dawki
Umiarkowane	<i>Wyniki badania rogówki</i> Umiarkowana powierzchowna keratopatia^c <i>Zmiana w BCVA</i> Pogorszenie o 2 lub 3 linie na tablicach Snellena w stosunku do stanu przed rozpoczęciem leczenia (ostrość wzroku w skali Snellena nie gorsza niż 20/200)	Przerwać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów stwierdzonych w badaniu i zmian w BCVA do łagodnego lub ich ustąpienia. Rozważyć wznowienie leczenia w zmniejszonej dawce wynoszącej 1,9 mg/kg mc.
Ciężkie	<i>Wyniki badania rogówki</i> Ciężka powierzchowna keratopatia^d Uszkodzenie nabłonka rogówki^e <i>Zmiana w BCVA</i> Pogorszenie o więcej niż 3 linie na tablicach Snellena w stosunku do stanu przed rozpoczęciem leczenia.	Przerwać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów stwierdzonych w badaniu i zmian w BCVA do łagodnego lub ich ustąpienia. W razie ulegających nasileniu objawów niepoddających się odpowiedniemu postępowaniu, należy rozważyć odstawienie leczenia.

^a Kategoria nasilenia objawów określana jest na podstawie bardziej dotkniętego oka, ponieważ nasilenie objawów może być różne w obu oczach.

^b Łagodna powierzchowna keratopatia (stwierdzone pogorszenie w stosunku do stanu przed rozpoczęciem leczenia), z objawami lub bezobjawowa.

^c Umiarkowana powierzchowna keratopatia z występującymi równocześnie lub nie złogami przypominającymi mikrocysty, podnabłonkowe przymglenie rogówki (obwodowe) lub nowe obwodowe zmętnienia miazszu rogówki.

^d Ciężka powierzchowna keratopatia z występującymi równocześnie lub nie złogami przypominającymi mikrocysty, obejmująca centralną część rogówki, podnabłonkowe przymglenie rogówki (centralne) lub nowe centralne zmętnienia miazszu rogówki.

^e Uszkodzenie rogówki może prowadzić do owrzodzeń rogówki. Należy pilnie wdrożyć leczenie pod nadzorem okulisty.

Tabela 2. Modyfikacje dawkowania w razie wystąpienia innych działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Nasilenie	Zalecane modyfikacje dawkowania
Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)	Stopień 2.-3.: Liczba płytek 25 000 do mniej niż 75 000/mikrolitr	Rozważyć przerwanie stosowania produktu BLENREP i (lub) zmniejszenie dawki produktu BLENREP do 1,9 mg/kg mc.
	Stopień 4.: Liczba płytek mniejsza niż 25 000/mikrolitr	Przerwać stosowanie produktu BLENREP do momentu zwiększenia liczby płytek do stopnia 3. lub niższego. Rozważyć ponowne wdrożenie leczenia z zastosowaniem mniejszej dawki 1,9 mg/kg mc.
Reakcje związane z infuzją (patrz punkt 4.4)	Stopień 2. (umiarkowane)	Przerwać infuzję i zapewnić leczenie wspomagające. Po ustąpieniu objawów kontynuować infuzję z szybkością zmniejszoną co najmniej o 50%.
	Stopień 3. lub 4. (ciężkie)	Przerwać infuzję i zapewnić leczenie wspomagające. Po ustąpieniu objawów kontynuować infuzję z szybkością zmniejszoną co najmniej o 50%. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub zagrażającej życiu reakcji związanej z infuzją, zaprzestać podawania wlewu i wszczęć odpowiednie działania ratunkowe

Działania niepożądane sklasyfikowano na podstawie powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) opracowanych przez Narodowy Instytut Onkologii (ang. National Cancer Institute).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR ≥ 30 ml/min). Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są niewystarczające do wydania zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny przekraczające GGN, ale nie większe niż $1,5 \times$ GGN lub aktywność aminotransferazy (asparaginianowej (AspAT) przekraczająca GGN). Dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby są niewystarczające do wydania zaleceń dotyczących dawkowania. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby uniemożliwia wydanie zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2).

Masa ciała

Produkt BLENREP nie był badany u pacjentów o masie ciała <40 kg lub >130 kg (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność działania produktu BLENREP u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

BLNREP jest produktem do podawania dożylnego.

Przed podaniem w postaci infuzji dożylniej, produkt BLNREP musi być zrekonstruowany w wodzie do wstrzykiwań i rozcieńczony przez pracownika medycznego. Produkt BLNREP należy podawać w postaci infuzji trwającej co najmniej 30 minut (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Działania niepożądane w obrębie rogówki

Działania niepożądane w obrębie rogówki obserwowano podczas stosowania produktu BLNREP. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były keratopatia lub zmiany w obrębie nabłonka rogówki przypominające mikrocysty (obserwowane w badaniu oka) z towarzyszącą lub nie zmianą ostrości wzroku, niewyraźne widzenie i objawy zespołu suchego oka.

Pacjenci z zespołem suchego oka w wywiadzie byli bardziej podatni na zmiany w obrębie nabłonka rogówki. Zmiany ostrości wzroku mogą powodować trudności w prowadzeniu pojazdów lub obsługiwaniu maszyn (patrz punkt 4.7).

Badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości wzroku i badanie z użyciem lampy szczelinowej, należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia, przed każdym z trzech kolejnych cykli leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi podczas całej terapii. Pacjentom należy zalecić podczas leczenia stosowanie niezawierających konserwantów sztucznych łez przynajmniej 4 razy na dobę (patrz punkt 4.2). Pacjenci powinni unikać stosowania soczewek kontaktowych do czasu zakończenia leczenia.

U pacjentów, u których wystąpiła keratopatia z występującą równocześnie lub nie zmianą ostrości wzroku może być konieczna modyfikacja dawkowania [opóźnienie podania i (lub) zmniejszenie dawki] lub odstawienie leczenia, w zależności od nasilenia objawów (patrz Tabela 1).

Zgłaszano przypadki ze zmianami w podnabłonkowym splocie nerwowym rogówki (np. fragmentacja włókien nerwowych i utrata włókien nerwowych) powodujące niedoczulicę rogówki, oraz przypadki owrzodzenia rogówki (wrzodziejące lub infekcyjne zapalenie rogówki) (patrz punkt 4.8). Należy pilnie wdrożyć leczenie owrzodzeń rogówki zgodnie ze wskazaniami klinicznymi pod nadzorem okulisty. Leczenie produktem BLNREP należy przerwać do czasu ustąpienia owrzodzenia rogówki (patrz Tabela 1).

Małopłytkowość

Zdarzenia związane ze zmniejszoną liczbą płytek krwi (małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi) były często zgłaszane w badaniu 205678. Małopłytkowość może prowadzić do ciężkich krwawień, w tym krwawień z przewodu pokarmowego i krwawień śródczaszkowych.

Badanie morfologiczne krwi należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia i wykonywać w trakcie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U pacjentów z małopłytkowością stopnia 3. lub 4., lub przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe może być konieczne częstsze wykonywanie badań i opóźnianie podania lub zmniejszenie dawki (patrz Tabela 2). Leczenie wspomagające

(np. przetoczenie płytek krwi) należy wdrożyć zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją (ang. infusion-related reactions, IRR) obserwowano podczas stosowania produktu BLENREP. Większość IRR było stopnia 1.-2. i zostało wyleczonych tego samego dnia (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas podawania wystąpią reakcje związane z infuzją stopnia drugiego lub wyższego, należy zmniejszyć szybkość wlewu lub przerwać infuzję w zależności od nasilenia objawów. Należy wdrożyć odpowiednie leczenie i kontynuować infuzję ze zmniejszoną szybkością, jeśli stan pacjenta jest stabilny. Jeśli wystąpią IRR stopnia 2. lub wyższego, przed kolejną infuzją należy zastosować premedykację (patrz Tabela 2).

Nieinfekcyjne zapalenie płuc

Przypadki nieinfekcyjnego zapalenia płuc, w tym zakończone zgonem, pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych i odnotowane w programach indywidualnego leczenia pacjentów (ang. named patient programs, NPP) obserwowano po zastosowaniu produktu BLENREP. Pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami płucnymi o nieznanej etiologii (np. kaszel, duszność) należy poddać ocenie w celu wykluczenia ewentualnego nieinfekcyjnego zapalenia płuc. W przypadku podejrzenia wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc stopnia 3. lub wyższego, należy wstrzymać stosowanie produktu BLENREP. W razie potwierdzenia wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc stopnia 3. lub wyższego, należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Stosowanie produktu BLENREP można wznowić jedynie po dokonaniu oceny korzyści i ryzyka.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 100 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji belantamabu mafodotinu. Na podstawie dostępnych danych *in vitro* i pochodzących z badań klinicznych, ryzyko farmakokinetycznych i farmakodynamicznych interakcji belantamabu mafodotinu z innymi produktami leczniczymi jest niewielkie (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety

Przed rozpoczęciem leczenia produktem BLENREP u kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia produktem BLENREP i przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Mężczyźni

Mężczyźni mający partnerki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia produktem BLENREP i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu BLENREP u kobiet w ciąży.

Na podstawie mechanizmu działania składnika cytotoksycznego, monometylo-aurystatyny F (MMAF), belantamab mafodotin po podaniu u kobiet w ciąży może powodować uszkodzenia zarodka

i płodu (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że ludzka immunoglobulina G (IgG) przenika przez łożysko; z tego powodu belantamab mafodotin może być przekazywany przez matkę rozwijającemu się płodowi (patrz punkt 5.3).

Produkt BLENREP nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży, chyba że korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym ryzykiem dla płodu. W razie konieczności wdrożenia leczenia u kobiety w ciąży, należy ją wyraźnie poinformować o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy belantamab mafodotin przenika do mleka ludzkiego. Immunoglobulina G (IgG) jest obecna w mleku ludzkim w niewielkich ilościach. Ponieważ belantamab mafodotin jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG i mając na względzie jego mechanizm działania, może on powodować ciężkie działania niepożądane u dzieci karmionych piersią. Kobiетom należy doradzić, aby zaprzestały karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia produktem BLENREP i zaniechały tego przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Na podstawie wyników badań na zwierzętach i mechanizmu działania, belantamab mafodotin może zaburzać płodność u kobiet i mężczyzn w wieku rozrodczym (patrz punkt 5.3).

Z tego względu kobietom w wieku rozrodczym, które w przyszłości mogą planować zajście w ciążę, należy przed zastosowaniem produktu poinformować o możliwości zamrożenia komórek jajowych przed rozpoczęciem terapii. Mężczyznom mającym zastosować ten produkt, należy doradzić zamrożenie i przechowywanie nasienia przed rozpoczęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt BLENREP wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkty 4.4 i 4.8). Pacjentom należy doradzić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, ponieważ BLENREP może wpływać na ich wzrok.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu BLENREP oceniono u 95 pacjentów, którzy otrzymywali BLENREP w badaniu 205678. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 30\%$) były keratopatia (71%) i małopłytkowość (38%). Najczęściej obserwowanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były zapalenie płuc (7%), gorączka (7%) i reakcje związane z infuzją (3%). Trwałe przerwanie leczenia w związku z działaniami niepożądanymi nastąpiło u 9% pacjentów otrzymujących BLENREP, przy czym u 3% związane było to z działaniami niepożądanymi dotyczącymi oka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 3 zawiera zestawienie działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów przyjmujących zalecaną dawkę produktu BLENREP 2,5 mg/ kg mc. raz na trzy tygodnie.

Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych produktem BLENREP

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane ^a	Częstość występowania	Występowanie (%)	
			Jakikolwiek stopień	Stopień 3.-4.
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc ^b	Bardzo często	11	7
	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Często	9	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość ^c	Bardzo często	38	22
	Niedokrwistość		27	21
	Limfopenia ^d		20	17
	Leukopenia ^e		17	6
	Neutropenia ^f		15	11
Zaburzenia oka	Keratopatia ^g	Bardzo często	71	31
	Przypadki niewyraźnego widzenia ^h		25	4
	Przypadki zespołu suchego oka ⁱ		15	1
	Światłowstręt	Często	4	0
	Podrażnienie oka		3	0
	Wrzodziejące zapalenie rogówki	Niezbędnie często	1	1
	Infekcyjne zapalenie rogówki		1	1
	Niedoczulica rogówki	Nieznana	ND	ND
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieinfekcyjne zapalenie płuc	Nieznana	ND	ND
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo często	25	0
	Biegunka		13	1
	Wymioty	Często	7	2
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Albuminuria ^l	Często	2	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często	23	4
	Zmęczenie		16	2
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	Bardzo często	21	2
	Zwiększona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy		11	3
	Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej	Często	5	2
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją ^k	Bardzo często	21	3

ND = nie dotyczy

^a Działania niepożądane pogrupowane zgodnie z MedDRA i stopniowane pod względem nasilenia według CTCAE v4.03.

^b W tym zapalenie płuc i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki zwykłej.

- ^c W tym małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.
- ^d W tym limfopenia i zmniejszona liczba limfocytów.
- ^e W tym leukopenia i zmniejszona liczba leukocytów.
- ^f W tym neutropenia i zmniejszona liczba neutrofilów.
- ^g Na podstawie badania oka, charakteryzująca się zmianami nabłonka rogówki z objawami lub bezobjawowa.
- ^h W tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, pogorszenie ostrości wzroku i zaburzenia widzenia.
- ⁱ W tym suche oko, dyskomfort w obrębie oka, świąd oka.
- ^j Preferowanym określeniem jest niedoczulica oka.
- ^k W tym zdarzenia określone przez badaczy jako mające związek z infuzją. Reakcje związane z infuzją mogą obejmować m.in. gorączkę, dreszcze, biegunkę, nudności, astenię, nadciśnienie tętnicze, letarg, tachykardię.
- ^l Obserwowana u pacjentów biorących udział w programie klinicznym z zastosowaniem produktu BLENREP, w tym w badaniu 205678. Częstość występowania określono na podstawie ekspozycji w całej populacji objętej programem klinicznym.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane w obrębie rogówki

Działania niepożądane w obrębie rogówki były oceniane w badaniu 205678 w populacji badanej pod kątem bezpieczeństwa stosowania (n=218), która obejmowała pacjentów leczonych z zastosowaniem dawki 2,5 mg/kg mc. (n=95). Zaburzenia oka wystąpiły u 74% pacjentów i najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były keratopatia lub zmiany w obrębie nabłonka rogówki przypominające mikrocysty [obserwowane w badaniu oka, z towarzyszącymi objawami lub bezobjawowe] (71%), niewyraźne widzenie (25%), objawy zespołu suchego oka (15%). Pogorszenie widzenia (wynik wg tablic Snellena gorszy niż 20/50) w oku lepiej widzącym obserwowano u 18%, a ciężką utratę widzenia (20/200 lub gorzej) w oku lepiej widzącym obserwowano u 1% pacjentów leczonych belantamabem mafodotin.

Mediana czasu do wystąpienia działań niepożądanych w obrębie rogówki w stopniu 2. lub powyżej (najlepsza skorygowana ostrość wzroku, keratopatia w badaniu okulistycznym) wynosiła 36 dni (zakres: 19 do 143 dni). Mediana czasu do ustąpienia tych objawów rogówkowych wyniosła 91 dni (zakres: 21 do 201 dni).

Działania niepożądane w obrębie rogówki (keratopatia) prowadziły do opóźnienia podania dawki u 47% pacjentów i zmniejszenia dawki u 27% pacjentów. U trzech procent pacjentów odstawiono leczenie z powodu zaburzeń oka.

Reakcje związane z infuzją

W badaniach klinicznych częstość występowania reakcji związanych z infuzją (ang. infusion-related reactions, IRR) po zastosowaniu belantamabu mafodotin w dawce 2,5 mg/kg mc. wynosiła 21% i większość z nich (90%) wystąpiła po pierwszej infuzji. Większość zgłoszonych IRR było stopnia 1. (6%) i stopnia 2. (12%), podczas gdy u 3% pacjentów zaobserwowano IRR stopnia 3. Ciężkie IRR zgłoszono u 4% pacjentów i obejmowały gorączkę i letarg. Mediana czasu do wystąpienia objawów i mediana czasu trwania pierwszego IRR wynosiły 1 dzień. U jednego pacjenta (1%), u którego wystąpiły IRR stopnia 3. po pierwszej i drugiej infuzji, odstawiono leczenie z powodu IRR. Nie zgłaszano IRR stopnia 4. lub 5.

Małopłytkowość

Zdarzenia związane ze zmniejszoną liczbą płytek krwi (małopłytkowość, zmniejszona liczba płytek krwi) wystąpiły u 38% pacjentów leczonych belantamabem mafodotin w dawce 2,5 mg/kg mc. Zdarzenia związane ze zmniejszoną liczbą płytek krwi stopnia 2. wystąpiły u 3% pacjentów, stopnia 3. u 9%, a stopnia 4. u 13%. Krwawienia stopnia 3. wystąpiły u 2% pacjentów i nie zgłaszano przypadków stopnia 4. lub 5.

Zakażenia

Zakażenia górnych dróg oddechowych były często zgłaszane podczas badań klinicznych z zastosowaniem belantamabu mafodotin, przeważnie były łagodne lub umiarkowane (stopnie 1. do 3.), wystąpiły u 9% pacjentów leczonych belantamabem mafodotin w dawce 2,5 mg/kg mc. Nie zgłaszano ciężkich działań niepożądanych ze strony górnych dróg oddechowych. Zapalenie płuc było najczęstszym zakażeniem, zgłaszanym u 11% pacjentów leczonych belantamabem mafodotin w dawce 2,5 mg/kg mc. Zapalenie płuc było także najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym, zgłaszanym u 7% pacjentów. Do zakażeń zakończonych zgonem zaliczają się przede wszystkim zapalenia płuc (1%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W trakcie badań klinicznych nie stwierdzono przypadków przedawkowania.

Nie jest znane swoiste leczenie w razie przedawkowania belantamabu mafodotin. W razie przedawkowania, pacjenta należy obserwować pod kątem wystąpienia niepożądanych objawów przedmiotowych i podmiotowych i natychmiast wdrożyć leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała lek, kod ATC: L01FX15.

Mechanizm działania

Belantamab mafodotin jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1k skoniugowanym z produktem cytotoksycznym, maleimidokaproilo-monometylo-aurystatyną F (mcMMAF). Belantamab mafodotin wiąże się z antygenem dojrzewania komórek B (B cell maturation antigen, BCMA) na powierzchni komórki i szybko ulega internalizacji. Wewnątrz komórki nowotworowej uwalniany jest produkt cytotoksyczny, który zakłóca funkcjonowanie sieci mikrotubul, prowadząc do zatrzymania cyklu komórkowego i do apoptozy. Przeciwciała zwiększa rekrutację i aktywację komórek efektorowych, zabija komórki guza poprzez zależną od przeciwciała cytotoksyczność komórkową i fagocytozę. Apoptozie indukowanej przez belantamab mafodotin towarzyszą markery immunogennej śmierci komórki, które mogą wspomagać adaptacyjną odpowiedź immunologiczną na komórki nowotworu.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

Analiza odstępu QTc po ekspozycji na belantamab mafodotin wykazała brak istotnego wpływu zalecanej dawki 2,5 mg/kg mc. stosowanej raz na trzy tygodnie na wydłużenie odstępu QTc (>10 ms).

Immunogenność

W badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, po podaniu belantamabu mafodotin <1% pacjentów (2/274) uzyskało dodatni wynik badania na obecność przeciwciał skierowanych

przeciwno belantamabowi mafodotin. Jeden z tych dwóch pacjentów uzyskał dodatni wynik badania na obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwno belantamabowi mafodotin

Skuteczność kliniczna

Badanie 205678 było otwartym, prowadzonym w dwóch grupach wieloośrodkowym badaniem II fazy, w którym oceniano zastosowanie belantamabu mafodotin w monoterapii szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej 3 schematy leczenia i którzy wykazywali oporność na lek immunomodulujący, inhibitor proteasomów i przeciwciała skierowane przeciwno CD38 pojedynczo i w skojarzeniu. Pacjenci byli włączani, jeśli byli wcześniej poddani autologicznemu przeszczepowi szpiku kostnego lub byli uznawani za niekwalifikujących się do przeszczepu, i których choroba była mierzalna według kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego (ang. International Myeloma Working Group, IMWG).

Pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymujących 2,5 mg/kg mc. (N=97) lub grupy otrzymujących 3,4 mg/kg mc. (N=99) belantamabu mafodotin w postaci infuzji dożylniej co trzy tygodnie, aż do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności (patrz Tabela 4). Dane zamieszczone poniżej pochodzą z kohorty otrzymujących 2,5 mg/kg mc., którzy przyjmowali zalecaną dawkę terapeutyczną ustaloną na podstawie kompleksowej oceny stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkt 4.2).

Tabela 4: Charakterystyka demograficzna i charakterystyka choroby przed rozpoczęciem leczenia

Charakterystyka przed rozpoczęciem leczenia		2,5 mg/kg mc. (N=97)
Wiek	Mediana (zakres) Rozstęp ćwiartkowy	65,0 (39-85) 60-70
Płeć	Mężczyźni Kobiety	51 (53%) 46 (47%)
Punktacja w skali ECOG przed rozpoczęciem leczenia	0/1 2	33%, 50%, 17%
Stadium według ISS w badaniu przesiewowym	II III	33 (34%) 42 (43%)
Ryzyko cytogenetyczne	Wysokie ryzyko*	26 (27%)
Ilość wcześniej zastosowanych schematów leczenia	Mediana Zakres	7 (3-21)
Czas ekspozycji	Mediana Zakres	9 tygodni (2-75)
Cykle leczenia	Mediana Zakres	3 (1-17)

ECOG = skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group

ISS = Międzynarodowy System Stopniowania dla Szpiczaka Mnogiego (ang. International Staging System, ISS)

*czynniki wysokiego ryzyka cytogenetycznego [dodatni dla t (4;14), t (14;16) i 17p13del]

Pierwszorzędownym punktem końcowym był całkowity odsetek odpowiedzi oceniany przez niezależny komitet oceniający (ang. Independent Review Committee, IRC) na podstawie ujednoliconych kryteriów odpowiedzi przyjętych przez IMWG. Wyniki badania 205678 przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5: Skuteczność produktu BLENREP u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w badaniu 205678

Odpowiedź kliniczna	2,5 mg/kg mc. (N = 97)
Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. Overall Response Rate, ORR), % (97.5% CI)	32% (22, 44)
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. Stringent complete response, sCR), n (%)	2 (2%)
Odpowiedź całkowita (ang. Complete response, CR), n (%)	5 (5%)
Bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. Very good partial response, VGPR), n (%)	11 (11%)
Odpowiedź częściowa (ang. Partial response, PR), n (%)	13 (13%)
Odsetek korzyści klinicznej* (ang. Clinical benefit rate, CBR), % (95% CI)	36 (26,6; 46,5)
Mediana czasu trwania odpowiedzi w miesiącach (95% CI)	11 (4,2 do wartości nie zmierzonej)
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi po 12 miesiącach (95% CI)	0,50 (0,29; 0,68)
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi w miesiącach (95% CI)	1,5 (1,0; 2,1)
Mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi w miesiącach (95% CI)	2,2 (1,5; 3,6)
Mediana przeżycia całkowitego w miesiącach (ang. overall survival, OS) (95% CI)	13,7 (9,9 do wartości nie zmierzonej)
Prawdopodobieństwo przeżycia po 12 miesiącach (95% CI)	0,57 (0,46; 0,66)

*CBR: sCR+CR+VGPR+PR+odpowiedź minimalna

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu BLENREP we wszystkich podgrupach dzieci i młodzieży z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji dotyczących zastosowania u dzieci i młodzieży).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie belantamabu mafodotin osiągnęte było w momencie lub niedługo po zakończeniu infuzji podczas gdy stężenia cys-mcMMAF osiągały maksima ~24 godziny po podaniu dawki. Średnie geometryczne wartości C_{max} i $AUC_{(0-tau)}$ belantamabu mafodotin wynosiły odpowiednio 43 µg/ml i 4,666 µg.h/ml. Średnie geometryczne wartości C_{max} i $AUC_{(0-tau)}$ cys-mcMMAF wynosiły odpowiednio 0,90 ng/ml i 84 ng.h/m.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji belantamabu mafodotin w stanie stacjonarnym wynosiła 10,8 l.

Metabolizm

Oczekuje się, że część belantamabu mafodotin będąca przeciwciałem monoklonalnym ulegnie proteolizie na małe peptydy i pojedyncze aminokwasy poprzez działanie powszechnie występujących enzymów proteolitycznych. W badaniach metabolizmu prowadzonych metodą inkubacji z wątrobową frakcją S9, Cys-mcMMAF wykazał ograniczony klirens.

Interakcje z innymi lekami

Badania *in vitro* wykazały, że cys-mcMMAF jest substratem polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP1B1 i OATP1B3, białek związanych z opornością wielolekową (ang. multidrug resistance-associated protein, MRP)1, MRP2, MRP3, pompy eksportu soli kwasów żółciowych (ang. bile salt export pump, BSEP) i potencjalnym substratem glikoproteiny P (P-gp).

Eliminacja

Belantamab mafodotin był eliminowany powoli; całkowity klirens osoczowy wyniósł 0,92 l/dobę, a okres półtrwania w fazie eliminacji 12 dni. Z upływem czasu klirens ulegał zmniejszeniu o 28% do 0,67 l/dobę, a okres półtrwania wyniósł 14 dni. Stężenia cys-mcMMAF oznaczane przed podaniem dawki były za każdym razem poniżej limitu oznaczalności (0,05 ng/ml).

W badaniu przeprowadzonym na zwierzętach, około 83% dawki radioaktywnej cys-mcMMAF było wydalone z kałem; wydalenie z moczem (około 13%) stanowiło drugorzędną drogę eliminacji; cys-mcMMAF w postaci niezmienionej wykrywano w ludzkim moczu i nie było dowodów na obecność innych metabolitów pochodnych MMAF.

Liniiowość lub nieliniiowość

Belantamab mafodotin wykazuje w zakresie zalecanych dawek farmakokinetykę zależną od dawki z obserwowanym zmniejszeniem klirensu wraz z upływem czasu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie przeprowadzono oficjalnych badań u pacjentów w podeszłym wieku. Wiek nie był istotną współzmienną w badaniu farmakokinetyki populacyjnej.

Zaburzenie czynności nerek

Nie przeprowadzono oficjalnych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Czynność nerek nie była istotną współzmienną w badaniu farmakokinetyki populacyjnej, w którym brali udział pacjenci z prawidłową czynnością nerek oraz łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

Nie przeprowadzono oficjalnych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Czynność wątroby nie była istotną współzmienną w badaniu farmakokinetyki populacyjnej, w którym brali udział pacjenci z prawidłową czynnością wątroby oraz łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Masa ciała

Masa ciała była istotną współzmienną w badaniu farmakokinetyki populacyjnej. Przewidywana wartość C_{1au} belantamabu mafodotin była o 10% większa u pacjentów o masie ciała 100 kg (o 20% większa u pacjentów o mc. 130 kg) i o 10% mniejsza u pacjentów o mc. 55 kg (o 20% mniejsza u pacjentów o mc. 40 kg) w porównaniu to typowego pacjenta (75 kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksykologia i (lub) farmakologia u zwierząt

W badaniach przedklinicznych głównymi działaniami niepożądanymi (bezpośrednio związanymi z belantamabem mafodotin) obserwowanymi u szczurów i małp, po ekspozycjach będących $\geq 1,2$ krotnością zalecanej dawki klinicznej 2,5 mg/kg mc., były zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, niekiedy związana z martwicą komórek wątrobowych (dawki odpowiednio ≥ 10 mg/kg mc. i ≥ 3 mg/kg mc.) oraz zwiększenie liczby makrofagów pęcherzykowych związanych z obecnością materiału kwasochłonnego w płucach (dawki ≥ 3 mg/kg mc., tylko u szczurów). Większość wyników uzyskanych u zwierząt związana była z cytotoksycznymi właściwościami leku skoniugowanego, zmiany histopatologiczne obserwowane w jądrach i płucach były nieodwracalne u szczurów.

Martwicę pojedynczych komórek nabłonka rogówki i (lub) zwiększoną mitozę komórek nabłonka rogówki obserwowano u szczurów i królików. U królików zaobserwowano zapalenie zrębu rogówki korelujące z powierzchownym zmętnieniem i unaczynieniem. Belantamab mafodotin docierał do komórek za pośrednictwem mechanizmu niezwiązanego z ekspresją receptorów BCMA w błonie komórkowej.

Rakotwórczość lub mutagenesa

Belantamab mafodotin wykazywał genotoksyczność w badaniu przesiewowym na ludzkich limfocytach, konsekwencją farmakologicznego działania cys-mcMMAF polegającego na zakłóceniu funkcjonowania mikrotubul powodując aneuploidię.

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości lub ostatecznie potwierdzających genotoksyczność belantamabu mafodotin.

Działanie toksyczne na rozród

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach mających ocenić toksyczne działanie belantamabu mafodotin na rozród lub rozwój. Mechanizm działania polega na zabiciu szybko dzielących się komórek, co wywarłoby wpływ na rozwijający się płód, w którym są szybko dzielące się komórki. Istnieje również potencjalne ryzyko wystąpienia zmian dziedzicznych za pośrednictwem aneuploidii w żeńskich komórkach rozrodczych.

Po podaniu u zwierząt dawek ≥ 10 mg/kg mc., co stanowi około 4 razy większą ekspozycję na dawkę kliniczną, zaobserwowano wpływ na męskie i żeńskie organy rozrodcze. Po zastosowaniu co trzytygodniowych dawek zaobserwowano w jajnikach szczurów złuteinizowane nieowulujące pęcherzyki. Niepożądane działanie na męskie organy rozrodcze, postępujące po podaniu dawek wielokrotnych u szczurów, obejmowało zwyrodnienie lub atrofię kanalików nasiennych i było zasadniczo nieodwracalne po odstawieniu leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy
Trehaloza dwuwodna
Disodu edetynian
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano

badan dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

4 lata.

Rozwór po rekonstytucji

Roztwór po rekonstytucji może być przechowywany do 4 godzin w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C) lub przechowywany w lodówce (2°C do 8°C) do 4 godzin. Nie zamrażać.

Roztwór po rozcieńczeniu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien być zastosowany natychmiast. Jeśli nie jest zastosowany natychmiast, roztwór po rozcieńczeniu może być przechowywany w lodówce (2°C do 8°C) przez 24 godziny przed podaniem. Nie zamrażać. Jeśli roztwór jest przechowywany w lodówce, należy go ogrzać do temperatury pokojowej przed podaniem.

Rozcieńczony roztwór do infuzji może być przechowywany w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C) nie dłużej niż 6 godzin (uwzględniając czas podania infuzji).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

W celu uzyskania informacji o warunkach przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła typu I zamknięte korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym kapslem z plastikową zdejmowalną zakrętką zawierającą 100 mg proszku.

Wielkość opakowania: 1 fiolka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie roztworu do infuzji

BLNREP jest cytotoksycznym przeciwnowotworowym produktem leczniczym. Należy zastosować odpowiednie procedury dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania. Należy zastosować techniki aseptyczne podczas rekonstytucji i rozcieńczania roztworu do infuzji.

Zalecana dawka produktu BLNREP to 2,5 mg/kg mc. podawane w postaci infuzji dożylniej raz na trzy tygodnie.

Obliczyć dawkę (mg), objętość całkowitą (ml) roztworu i liczbę potrzebnych fiolek na podstawie faktycznej masy ciała pacjenta (kg).

Rekonstytucja

1. Wyjąć fiolki produktu BLNREP z lodówki pozostawić na około 10 minut w celu ogrzania do temperatury pokojowej.

2. Dodać 2 ml wody do wstrzykiwań do każdej z fiolek w celu uzyskania stężenia 50 mg/ml. Łagodnie obracać fiolkę, aby ułatwić rozpuszczenie. Nie wstrząsać.
3. Obejrzeć i sprawdzić odtworzony roztwór pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Odtworzony roztwór powinien być przezroczystym lub opalizującym, bezbarwnym lub żółtym, lub brązowym płynem. Jeżeli roztwór zawiera cząstki stałe inne niż przezroczyste do białych cząstki protein, fiolkę po rekonstytucji należy wyrzucić.

Instrukcja dotycząca rozcieńczenia do podawania dożylnego

1. Pobrać odpowiednią objętość z każdej z fiolek potrzebną do uzyskania obliczonej dawki.
2. Dodać odpowiednią ilość produktu BLENREP do worka infuzyjnego zawierającego 250 ml roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Rozcieńczony roztwór mieszać przez delikatne odwracanie. Końcowe stężenie rozcieńczonego roztworu powinno wynosić od 0,2 mg/ml do 2 mg/ml. NIE WSTRZĄSAĆ.
3. Usunąć wszystkie niewykorzystane resztki roztworu BLENREP pozostawione w fiolece.

Jeśli roztwór po rozcieńczeniu nie jest zastosowany natychmiast, może być przechowywany w lodówce (2°C do 8°C) przez 24 godziny przed podaniem. Jeśli roztwór jest przechowywany w lodówce, należy go ogrzać do temperatury pokojowej przed podaniem. Rozcieńczony roztwór do infuzji może być przechowywany w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C) nie dłużej niż 6 godzin (uwzględniając czas podania infuzji).

Instrukcja dotycząca podawania

1. Podawać roztwór po rozcieńczeniu w postaci infuzji dożylną trwającą co najmniej 30 minut, stosując zestaw do infuzji wykonany z polichlorku winylu lub poliolefiny.
2. Filtrowanie roztworu po rozcieńczeniu nie jest konieczne, jednak jeśli roztwór po rozcieńczeniu jest filtrowany, zaleca się zastosowanie filtra polieterosulfonowego (PES).

Instrukcja dotycząca usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1474/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 sierpnia 2020 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 czerwca 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Program działań edukacyjnych ma na celu pomóc hematologom/onkologom, okulistom i pacjentom zrozumieć ryzyko wpływu na rogówkę związane ze stosowaniem belantamabu mafodotin, tak aby

wyniki badania rogówki i (lub) zmiany dotyczące widzenia były prawidłowo rozpoznane i leczone zgodnie z zapisami w drukach informacyjnych.

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu BLENREP (belantamab mafodotin), w każdym z państw członkowskich podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z krajowym organem kompetentnym zawartość i format materiałów edukacyjnych, w tym nośniki komunikacji, sposoby dystrybucji i jakiegokolwiek inne aspekty dotyczące programu działań.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt BLENREP (belantamab mafodotin) będzie w obrocie, wszyscy pracownicy ochrony zdrowia i pacjenci lub ich opiekunowie, którzy będą przepisywać, sporządzać, podawać i przyjmować produkt BLENREP (belantamab mafodotin) mieli dostęp lub dostarczono im następujące materiały edukacyjne, które mają być rozpowszechnione przez izby zawodowe i obejmują:

- Materiały edukacyjne dla pracowników ochrony zdrowia (w tym hematologów, onkologów i okulistów)
 - Przewodnik dotyczący działań niepożądanych w obrębie rogówki.
 - Arkusz opieki okulistycznej.
- Materiały edukacyjne dla pacjenta
 - Przewodnik dotyczący działań niepożądanych w obrębie rogówki.
 - Karty informacyjne dla pacjenta i przeznaczona do okazania w aptece.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) i Ulotka dla pacjenta.

Kluczowe informacje, które mają znaleźć się w materiałach edukacyjnych

Przewodnik dla pracowników ochrony zdrowia dotyczący działań niepożądanych w obrębie rogówki

Istotne informacje dotyczące kwestii związanych z bezpieczeństwem stosowania – keratopatii lub zmian w obrębie nabłonka rogówki przypominających mikrocysty:

- Należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia w trakcie leczenia działań niepożądanych w obrębie rogówki.
- Pacjenci z zespołem suchego oka w wywiadzie są bardziej podatni na wystąpienie zmian w nabłonku rogówki.

Szczegóły dotyczące sposobu ograniczenia kwestii związanych z bezpieczeństwem stosowania poprzez wdrożenie dodatkowych działań mających na celu minimalizację ryzyka i odpowiednią diagnostykę:

- Badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości wzroku i badanie z użyciem lampy szczelinowej, należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia, przed każdym z trzech kolejnych cykli leczenia oraz zgodnie ze wskazaniem klinicznymi podczas całej terapii.
- U pacjentów, u których wystąpiła keratopatia z występującą równocześnie lub nie zmianą ostrości wzroku może być konieczna modyfikacja dawkowania [opóźnienie podania i (lub) zmniejszenie dawki] lub odstawienie leczenia, w zależności od nasilenia objawów.
- Położyć nacisk na konieczność zapoznania się z zapisami w ChPL.

Kluczowe informacje, które należy przekazać podczas rozmowy z pacjentem

- Pacjentom należy zalecić stosowanie sztucznych łez bez środków konserwujących co najmniej 4 razy dziennie w trakcie leczenia.
- Pacjenci powinni unikać stosowania soczewek kontaktowych do czasu zakończenia leczenia.
- Pacjenci powinni skonsultować się z hematologiem/onkologiem w razie wystąpienia

- działań niepożądanych w obrębie rogówki.
- Pacjenci zgłaszający objawy rogówkowe powinni zostać skierowani do okulisty.
- Pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Materiały szkoleniowe dla pracowników ochrony zdrowia

Anatomia i fizjologia oka

- Ryciny przedstawiające oko z opisem.
- Keratopatia jest scharakteryzowana na podstawie wyników badania i objawów zgłaszanych przez pacjenta

Opis badań okulistycznych

- Zastosowanie lampy szczelinowej dostarcza szczegółowych informacji o strukturach anatomicznych w oku. Pomagają one wykryć szereg zmian, w tym keratopatię lub zmiany w obrębie nabłonka rogówki przypominające mikrocysty (obserwowane w badaniu oka).
- Charakterystyka ostrości wzroku opisuje sposoby pomiaru zdolności narządu wzroku do rozróżniania drobnych szczegółów w polu widzenia.
- Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. Best Corrected Visual Acuity, BCVA) oznacza ostrość wzroku z korekcją (taką jak okulary), mierzoną z zastosowaniem tablic Snellena, jednoocznie i obuocznie.
- Podsumowanie wyników oceny ostrości wzroku (20/20 w porównaniu do <20/20) i sposoby jakimi pacjenci mogą korygować wzrok i radzić sobie z wynikiem mniejszym niż 20/20.

Arkusze opieki okulistycznej

- Zawiera ważne informacje dotyczące działań niepożądanych w obrębie rogówki związanych z zastosowaniem belantamabu mafodotinu, sposobu postępowania w razie wystąpienia działań niepożądanych i instrukcje mające na celu polepszenie komunikacji pomiędzy lekarzem przepisującym lek a okulistą.

Przewodnik dla pacjentów dotyczący działań niepożądanych w obrębie rogówki

Przewodnik dla pacjenta dotyczący działań niepożądanych w obrębie rogówki będzie zawierał następujące kluczowe informacje:

- W trakcie leczenia mogą wystąpić działania niepożądane w obrębie rogówki. Pacjenci z zespołem suchego oka w wywiadzie są bardziej podatni na wystąpienie zmian w nabłonku rogówki.
- Badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości wzroku i badanie z użyciem lampy szczelinowej, należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia, przed każdym z trzech kolejnych cykli leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi podczas całej terapii.
- U pacjentów, u których wystąpiła keratopatia z występującą równocześnie lub nie zmianą ostrości wzroku, może być konieczna modyfikacja dawkowania [opóźnienie podania i (lub) zmniejszenie dawki] lub odstawienie leczenia, w zależności od nasilenia objawów.
- Należy powiedzieć prowadzącemu hematologowi/onkologowi, jeśli pacjent miał w przeszłości jakiekolwiek problemy ze wzrokiem lub z oczami.
- Należy zapoznać się z Ulotką dla pacjenta.

Opis przedmiotowych i podmiotowych objawów wskazujących na ryzyko wystąpienia keratopatii:

- Jeśli u pacjenta wystąpią zmiany widzenia podczas leczenia belantamabem mafodotinu, powinni skontaktować się ze prowadzącym lekarzem hematologiem lub onkologiem.

Objawy obejmują:

- zaczerwienienie, suchość, świąd, uczucie pieczenia, uczucie piasku w oczach;
 - światłowstręt;
 - niewyraźne widzenie;
 - ból oczu;
 - nadmierne łzawienie.
- Jeśli u pacjenta wystąpią zmiany widzenia lub oczu po rozpoczęciu leczenia (nastąpi poprawa, zmiany utrzymują się lub ulegną nasileniu od ostatniej wizyty), należy skontaktować się z prowadzącym lekarzem hematologiem lub onkologiem.
 - Lekarz prowadzący zaleci pacjentowi stosowanie podczas leczenia kropli do oczu zwanych sztucznymi łzami niezawierającymi konserwantów. Należy stosować je zgodnie z zaleceniami.

Karta informacyjna dla pacjenta

- Karta informacyjna dla pacjenta wskazuje, że pacjent jest leczony belantamabem mafodotin i zawiera dane kontaktowe hematologa, onkologa i okulisty.
- Należy pokazywać ją lekarzowi podczas wizyt kontrolnych.

Karta informacyjna przeznaczona do okazania w aptece

- Pacjent powinien okazać kartę w aptece, aby na jej podstawie farmaceuta wydał mu krople do oczu zwane sztucznymi łzami niezawierającymi konserwantów.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14 ust. 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu BLENREP w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaka mnogim u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej cztery schematy leczenia, których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD38, i u których wystąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wyniki badania DREAMM-2 (205678), w którym oceniana jest skuteczność belantamabu mafodotin w leczeniu szpiczaka mnogiego u pacjentów którzy wcześniej otrzymali 3 lub więcej schematów leczenia, są oporni na inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący, a leczenie z zastosowaniem przeciwciała skierowanego przeciwko CD38 nie powiodło się.	Luty 2023
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu BLENREP w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaka mnogim u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej cztery schematy leczenia, których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD38, i u których wystąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wyniki badania DREAMM-3 (207495) porównującego skuteczność stosowania belantamabu mafodotin i pomalidomidu w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu	Lipiec 2024

Opis	Termin
(pom/dex) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim.	

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

BLNREP 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
belantamab mafodotin

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 100 mg belantamabu mafodotin (50 mg/ml po rekonstytucji)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: sodu cytrynian, kwas cytrynowy, trehalozę dwuwodną, disodu edetynian, polisorbat 80.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

1 fiolka.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania w postaci infuzji dożylną po odtworzeniu i rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tylko do jednorazowego użytku.

Tu nacisnąć, aby otworzyć.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny: zachować ostrożność.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1474/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BLNREP 100 mg proszek do sporządzania koncentratu
belantamab mafodotin
iv.
Lek cytotoksyczny

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Blenrep 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji belantamab mafodotin

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek BLENREP i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku BLENREP
3. Jak stosować lek BLENREP
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek BLENREP
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek BLENREP i w jakim celu się go stosuje

BLENREP zawiera substancję czynną o nazwie **belantamab mafodotin**, *przeciwciało monoklonalne* związane z substancją o działaniu przeciwnowotworowym, która zabija komórki szpiczaka mnogiego. Przeciwciało monoklonalne jest białkiem mającym na celu odnalezienie komórek szpiczaka mnogiego w organizmie pacjenta i połączenie się z nimi. Kiedy nastąpi związanie z komórkami szpiczaka, uwalniana jest substancja o działaniu przeciwnowotworowym, która je zabija.

BLENREP stosowany jest w leczeniu dorosłych pacjentów, którzy mają nowotwór szpiku kostnego zwany szpiczakiem mnogim.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Blenrep

Kiedy nie stosować leku BLENREP:

- jeśli pacjent ma uczulenie na belantamab mafodotin lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
 - **Należy porozmawiać z lekarzem**, jeśli pacjent uważa, że ta sytuacja jego dotyczy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Problemy z oczami

BLENREP może wywoływać suchotę oczu, niewyraźne widzenie lub inne problemy z oczami. Lekarz okulista powinien wykonać u pacjenta badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia i w okresie stosowania trzech kolejnych dawek leku BLENREP. Lekarz prowadzący może zlecić kolejne badania okulistyczne podczas stosowania leku BLENREP. Nawet jeśli pacjentowi wydaje się, że jego wzrok jest prawidłowy, badanie oczu podczas stosowania leku BLENREP jest ważne, ponieważ niektóre zmiany w obrębie oka mogą przebiegać bezobjawowo, a wykryć je można jedynie w trakcie badania

okulistycznego.

- **Nie wolno stosować soczewek kontaktowych podczas leczenia.**

W celu nawilżenia oczu, lekarz prowadzący zaleci stosowanie kropli do oczu, tak zwanych *sztucznych łez niezawierających konserwantów*, co najmniej 4 razy na dobę podczas leczenia. Pacjent powinien przyjmować je zgodnie z zaleceniami.

Jeśli u pacjenta wystąpią zmiany widzenia, lekarz prowadzący może przerwać leczenie z zastosowaniem leku BLENREP, dostosować dawkę lub skierować do okulisty. Lekarz prowadzący może zdecydować o odstawieniu leku BLENREP.

- Jeśli u pacjenta wystąpi niewyraźne widzenie lub inne problemy z oczami, powinien **porozmawiać z lekarzem prowadzącym.**

Nieprawidłowe pojawianie się siniaków i krwawienie

BLENREP może zmniejszać liczbę tak zwanych *platek krwi*, biorących udział w procesie krzepnięcia. Objawami zmniejszonej liczby płytek (*trombocytopenii*) są:

- nieprawidłowe pojawianie się siniaków,
- dłuższe niż zazwyczaj krwawienie po pobraniu krwi do badań,
- krwawienie z nosa lub dziąseł, lub cięższe krwawienia.

Lekarz prowadzący zleci badanie krwi przed rozpoczęciem leczenia, a potem regularnie w trakcie stosowania leku BLENREP. Ma to na celu sprawdzenie, czy liczba płytek krwi u pacjenta jest prawidłowa.

- ➔ **Należy powiedzieć lekarzowi**, jeśli u pacjenta wystąpią nieprawidłowe krwawienia lub siniaczenia, lub jakiegokolwiek inne niepokojące objawy.

Reakcje związane z infuzją

Lek BLENREP jest podawany dożylnie w postaci wlewu (*infuzji*). U niektórych pacjentów przyjmujących infuzję występują *reakcje związane z infuzją*.

- ➔ Patrz „Reakcje związane z infuzją” w punkcie 4.

Jeśli u pacjenta wystąpiły wcześniej reakcje związane z infuzją leku BLENREP lub jakiegokolwiek innego leku:

- ➔ **Należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub pielęgniarce** przed podaniem kolejnego wlewu.

Problemy z płucami (nieinfekcyjne zapalenie płuc)

U niektórych pacjentów przyjmujących lek BLENREP wystąpiło ciężkie i zagrażające życiu nieinfekcyjne zapalenie płuc.

Możliwe objawy nieinfekcyjnego zapalenia płuc obejmują:

- Duszność,
- Ból w klatce piersiowej,
- Pojawiający się lub nasilający się kaszel.

Jeśli u pacjenta wystąpią te objawy, lekarz prowadzący może zdecydować o przerwaniu lub zaprzestaniu leczenia z zastosowaniem leku BLENREP.

- ➔ **Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu**, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek problemy z płucami lub jakiegokolwiek niepokojące objawy związane z oddychaniem.

Dzieci i młodzież

Ten lek nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

BLNREP a inne leki

- ➔ **Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu** o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub planuje mieć dziecko:

- ➔ **Powinna poradzić się lekarza** przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka może zajść w ciążę:

- Lekarz prowadzący poprosi pacjentkę o wykonanie testu ciążowego przed zastosowaniem leku BLNREP.
- Pacjentka musi stosować skuteczną metodę **antykoncepcji** podczas leczenia i przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku BLNREP.

Kobiety przyjmujące ten lek, które chciałyby mieć dzieci, powinny skorzystać z fachowego doradztwa i rozważyć zamrożenie komórek jajowych lub zarodków przed rozpoczęciem leczenia.

Jeśli pacjent może zostać ojcem:

- musi stosować skuteczną metodę **antykoncepcji** podczas leczenia i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku BLNREP.

Mężczyznom przyjmującym ten lek zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia oddali próbki nasienia do zamrożenia i przechowania.

Karmienie piersią

Nie wolno karmić piersią podczas leczenia i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku BLNREP. Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka kobiecego. Pacjentka powinna porozmawiać o tym z lekarzem prowadzącym.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

BLNREP może powodować problemy z widzeniem, co może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

- ➔ **Nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn**, chyba że pacjent jest pewien, że nie ma zaburzeń widzenia. W razie wątpliwości pacjent powinien porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

BLNREP zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 100 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek BLNREP

Lekarz prowadzący zdecyduje jaka jest odpowiednia dawka leku BLNREP. Dawkę oblicza się na podstawie masy ciała pacjenta.

Zalecana dawka to 2,5 mg leku BLNREP na kilogram masy ciała pacjenta. Lek jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę w postaci wlewu dożylnego (*infuzji dożylnej*) raz na trzy tygodnie.

Przed podaniem wlewu, pacjent powinien zastosować nawilżające krople do oczu (niezawierające konserwantów sztuczne ły). Pacjent powinien stosować krople do oczu 4 razy dziennie podczas przyjmowania leku BLNREP.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku BLENREP

Ten lek będzie podany przez lekarza lub pielęgniarkę. Jest mało prawdopodobne, aby pacjent otrzymał dawkę większą niż zalecana (przedawkowanie). W takim przypadku lekarz prowadzący będzie badał pacjenta pod kątem wystąpienia działań niepożądanych.

Pominięcie zastosowania leku BLENREP

Bardzo ważne jest, aby przyjąć wszystkie zaplanowane dawki, co zapewni skuteczność leczenia. W razie pominięcia zaplanowanej dawki, należy przyjąć ją jak najszybciej.

- ➔ Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub oddziałem szpitalnym w celu zaplanowania przyjęcia pominiętej dawki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje związane z infuzją

U niektórych pacjentów, po podaniu infuzji, mogą wystąpić reakcje przypominające reakcję uczuleniową. Zazwyczaj rozwijają się w ciągu minut lub godzin, ale mogą też wystąpić 24 godziny po leczeniu.

Do objawów należą:

- zaczerwienienie skóry,
- dreszcze,
- gorączka,
- trudności w oddychaniu,
- szybkie bicie serca,
- spadek ciśnienia tętniczego krwi.

- ➔ W razie podejrzenia takiej reakcji, konieczna jest natychmiastowa pomoc medyczna.

Inne działania niepożądane

W razie wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub pielęgniarce.

Bardzo często: mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób

- problemy z oczami, w tym zaburzenie rógówki (*keratopatia*), niewyraźne widzenie, suchość oczu.
➔ Należy zapoznać się z informacjami w podpunkcie „Problemy z oczami” w punkcie 2 tej ulotki.
- mała liczba płytek krwi biorących udział w procesie krzepnięcia (*trombocytopenia*), która powoduje nieprawidłowe pojawianie się siniaków i krwawienia.
➔ Należy zapoznać się z informacjami w podpunkcie „Nieprawidłowe pojawianie się siniaków i krwawienie” w punkcie 2 tej ulotki
- zapalenie płuc (*pneumonia*),
- gorączka,
- mała liczba przenoszących tlen krwinek czerwonych we krwi (*anemia*), powodująca osłabienie i zmęczenie,
- mała liczba krwinek białych we krwi (*limfopenia, leukopenia, neutropenia*),
- nieprawidłowa aktywność enzymów wskazująca na problemy z wątrobą (*aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylotranspeptydazy*),
- nudności,
- zmęczenie,
- biegunka.

Często: mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób

- przeziębienie lub objawy przypominające przeziębienie takie jak kaszel, katar lub zapalenie gardła,
- wymioty,
- nieprawidłowa aktywność kinazy fosfokreatynowej,
- światłowstręt (fotofobia),
- podrażnienie oka,
- spieniony mocz, piana w moczu wskazująca na dużą ilość białka w moczu (*albuminuria*).

Niezbędnie często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

- owrzodzenie oka, z możliwością wystąpienia infekcji (*wrzodziejące i infekcyjne zapalenie rogówki*).

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- zapalenie płuc (*nieinfekcyjne zapalenie płuc*),
- zmniejszona wrażliwość rogówki oka (*niedoczulica rogówki*).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek BLENREP

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku tekturowym po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera BLENREP

Substancją czynną leku jest belantamab mafodotin. Jedna fiolka z proszkiem zawiera 100 mg belantamabu mafodotin. Roztwór po rekonstytucji zawiera 50 mg belantamabu mafodotin w 1 ml.

Pozostałe składniki to: sodu cytrynian, kwas cytrynowy, trehaloza dwuwodna, disodu edetynian i polisorbat 80 (patrz podpunkt „BLENREP zawiera sól” w punkcie 2).

Jak wygląda BLENREP i co zawiera opakowanie

Lek BLENREP jest w postaci białego lub żółtego proszku w szklanej fiolce z gumowym korkiem i plastikową zdejmowalną zakrętką. Każde pudełko tekturowe zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk

Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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.

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Następujące informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

Instrukcja krok-po-kroku przygotowania leku do stosowania, rekonstytucji i podawania

Nazwa handlowa i nr serii podawanego produktu powinny być szczegółowo odnotowane w karcie pacjenta.

Przygotowanie roztworu do infuzji

BLENREP jest cytotoksycznym przeciwnowotworowym produktem leczniczym. Należy zastosować odpowiednie procedury dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania. Należy zastosować techniki aseptyczne podczas rekonstytucji i rozcieńczania roztworu do infuzji.

Zalecana dawka produktu BLENREP to 2,5 mg/kg mc. podawane w postaci infuzji dożylniej raz na trzy tygodnie.

Obliczyć dawkę (mg), objętość całkowitą (ml) roztworu i liczbę potrzebnych fiolek na podstawie faktycznej masy ciała pacjenta (kg).

Rekonstytucja

1. Wyjąć fiołki produktu BLENREP z lodówki, pozostawić na około 10 minut w celu ogrzania do temperatury pokojowej.
2. Dodać 2 ml wody do wstrzykiwań do każdej z fiolek w celu uzyskania stężenia 50 mg/ml. Łagodnie obracać fiolkę, aby ułatwić rozpuszczenie. Nie wstrząsać.
3. Obejrzeć i sprawdzić odtworzony roztwór pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Odtworzony roztwór powinien być przezroczystym lub opalizującym, bezbarwnym lub żółtym, lub brązowym płynem. Jeżeli roztwór zawiera cząstki stałe inne niż przezroczyste do białych cząstki białek, fiolkę po rekonstytucji należy wyrzucić.

Instrukcja dotycząca rozcieńczenia do podawania dożylnego

1. Pobrać odpowiednią objętość z każdej z fiolek potrzebną do uzyskania obliczonej dawki.
2. Dodać odpowiednią ilość produktu BLENREP do worka infuzyjnego zawierającego 250 ml roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Rozcieńczony roztwór mieszać przez delikatne odwracanie. Końcowe stężenie rozcieńczonego roztworu powinno wynosić od 0,2 mg/ml do 2 mg/ml. NIE WSTRZĄSAĆ.
3. Usunąć wszystkie niewykorzystane resztki roztworu BLENREP pozostawione w fiolce.

Jeśli roztwór po rozcieńczeniu nie jest zastosowany natychmiast, może być przechowywany w lodówce (2°C do 8°C) przez 24 godziny przed podaniem. Jeśli roztwór jest przechowywany w lodówce, należy go ogrzać do temperatury pokojowej przed podaniem.

Rozcieńczony roztwór do infuzji może być przechowywany w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C) nie dłużej niż 6 godzin (uwzględniając czas podania infuzji).

Instrukcja dotycząca podawania

1. Podawać roztwór po rozcieńczeniu w postaci infuzji dożylniej trwającej co najmniej 30 minut, stosując zestaw do infuzji wykonany z polichlorku winylu lub poliolefiny.
2. Filtrowanie roztworu po rozcieńczeniu nie jest konieczne, jednak jeśli roztwór po rozcieńczeniu jest

filtrowany, zaleca się zastosowanie filtra polieterosulfonowego (PES).

Instrukcja dotycząca usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji belantamab mafodotin, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W świetle dostępnych danych literaturowych dotyczących zmian w podnabłonkowym splocie nerwowym rogówki i zmniejszonej wrażliwości rogówki, zgłoszeń spontanicznych, w tym widocznego związku czasowego i dawki, po odstawieniu oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, PRAC, uważa, że związek przyczynowy między belantamabem mafodotin a zmianami w podnabłonkowym splocie nerwowym rogówki i zmniejszoną wrażliwością rogówki jest co najmniej uzasadniony. PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających belantamab mafodotin powinny zostać odpowiednio zmienione.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji belantamab mafodotin komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego belantamab mafodotin pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.