

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

BLNREP 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 100 mg belantamab-mafodotínu.

Po rekonštitúcii obsahuje roztok 50 mg belantamab-mafodotínu na ml.

Belantamab-mafodotín je konjugát protilátky a liečiva, ktorý obsahuje belantamab, čo je afukozylovaná humanizovaná monoklonálna protilátka podtriedy IgG1κ špecificky namierená proti antigénu zrenia B-lymfocytov (*B cell maturation antigen*, BCMA), vyrobená technológiou rekombinantnej DNA v cicavčej bunkovej línii (ovariálne bunky čínskeho škrečka), ktorá je konjugovaná s maleimidokaproyl monometylauristatínom F (mcMMAF).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát).

Lyofilizovaný biely až žltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

BLNREP je indikovaný v monoterapii na liečbu mnohopočetného myelómu u dospelých pacientov, ktorí dostali aspoň štyri predchádzajúce línie liečby a ktorých ochorenie je refraktérne na aspoň jeden inhibítor proteazómu, jednu imunomodulačnú látku a anti-CD38 monoklonálnu protilátku a ktorí vykazovali progresiu ochorenia počas poslednej liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu BLNREPOM majú začať a viesť lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou mnohopočetného myelómu.

Odporúčaná podporná starostlivosť

Pacienti majú podstúpiť očné vyšetrenie (zahŕňajúce vyšetrenie zrakovej ostrosti a vyšetrenie štrbinovou lampou) vykonané očným špecialistom pred začiatkom liečby, pred každým z 3 nasledujúcich cyklov liečby a aj počas ďalšej liečby, keď to ich klinický stav vyžaduje (pozri časť 4.4).

Lekári majú pacientom odporučiť, aby si aplikovali umelé slzy bez obsahu konzervačných látok aspoň 4-krát denne, pričom s ich používaním majú začať v prvý deň infúzie a pokračovať až do skončenia liečby, pretože to môže znížiť výskyt príznakov postihujúcich rohovku (pozri časť 4.4).

U pacientov s príznakmi syndrómu suchého oka sa môže zvažovať doplnková liečba podľa odporúčania ich očného špecialistu.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 2,5 mg/kg BLENREPU, podávaná vo forme intravenózneho infúzie raz za 3 týždne.

Odporúča sa pokračovať v liečbe až do progresie ochorenia alebo do vzniku neprijateľnej toxicity (pozri časť 4.4).

Úpravy dávky

Odporúčané úpravy dávky pri nežiaducich reakciách postihujúcich rohovku sú uvedené v tabuľke 1. V tabuľke 2 sú uvedené úpravy dávky odporúčané pri iných nežiaducich reakciách.

Zvládnutie nežiaducich reakcií postihujúcich rohovku

Nežiaduce reakcie postihujúce rohovku môžu zahŕňať nálezy zistené pri očnom vyšetrení a/alebo zmeny zrakovkej ostrosti (pozri časti 4.4 a 4.8). Ošetrojúci lekár si má preštudovať správu z očného vyšetrenia pacienta pred podaním BLENREPU, ktorého dávku stanoví na základe najvyššej kategórie závažnosti postihnutia uvedenej v správe pre najzávažnejšie postihnuté oko, pretože obe oči nemusia byť postihnuté v rovnakej miere (tabuľka 1).

V rámci očného vyšetrenia má očný špecialista zhodnotiť nasledovné:

- Nález (nálezy) z vyšetrenia rohovky a zhoršenie najlepšej korigovanej zrakovkej ostrosti (*best corrected visual acuity*, BCVA).
- Ak sa zistí zhoršenie BCVA, má sa určiť, či nálezy z vyšetrenia rohovky majú súvislosť s liečbou BLENREPOM.
- Ošetrojúcemu lekárovi má byť oznámená najvyššia kategória závažnosti nálezov z vyšetrenia a zmeny BCVA.

Tabuľka 1. Úpravy dávky pri nežiaducich reakciách postihujúcich rohovku

Kategória ^a	Nálezy z očného vyšetrenia	Odporúčané úpravy dávky
Mierne	Nález (nálezy) z vyšetrenia rohovky Mierne povrchová keratopatia ^b <i>Zmena BCVA</i> Zhoršenie o 1 riadok pri vyšetrení zrakovkej ostrosti podľa Snellena v porovnaní s východiskovým stavom (t. j. pred začiatkom liečby)	Pokračujte v liečbe aktuálnou dávkou.
Stredne závažné	Nález (nálezy) z vyšetrenia rohovky Stredne závažná povrchová keratopatia ^c <i>Zmena BCVA</i> Zhoršenie o 2 alebo 3 riadky (a hodnota zrakovkej ostrosti podľa Snellena nie horšia ako 20/200) v porovnaní s východiskovým stavom	Pozastavte liečbu, až kým nálezy z vyšetrenia a zmena BCVA nebudú iba mierne závažné alebo sa nezlepšia ešte viac. Zvážte opätovné začatie liečby zníženou dávkou 1,9 mg/kg.

Kategória ^a	Nálezy z očného vyšetrenia	Odporúčané úpravy dávky
Závažné	<i>Nález (nálezy) z vyšetrenia rohovky</i> Závažná povrchová keratopatia ^d Defekt epitelu rohovky ^e <i>Zmena BCVA</i> Zhoršenie o viac ako 3 riadky pri vyšetrení zrakovej ostrosti podľa Snellena v porovnaní s východiskovým stavom	Pozastavte liečbu, až kým nálezy z vyšetrenia a zmena BCVA nebudú iba mierne závažné alebo sa nezlepšia ešte viac. Pri zhoršujúcich sa príznakoch, ktoré nereagujú na náležitú liečbu, zvážte ukončenie liečby BLENREPOM.

^a Kategória závažnosti je zadefinovaná podľa najväčšieho postihnutého oka, pretože obe oči nemusia byť postihnuté v rovnakej miere.

^b Mierne povrchová keratopatia (preukázateľné zhoršenie v porovnaní s východiskovým stavom), s príznakmi alebo bez príznakov.

^c Stredne závažná povrchová keratopatia s nepravidelnými depozitmi podobnými mikrocystám, so subepitelovým zákalom (v periférnej časti rohovky) alebo s novou opacitou v periférnej časti strómy, alebo bez uvedených nálezov.

^d Závažná povrchová keratopatia s difúznymi depozitmi podobnými mikrocystám postihujúcimi centrálnu časť rohovky, so subepitelovým zákalom (v centrálnej časti rohovky) alebo s novou opacitou v centrálnej časti strómy, alebo bez uvedených nálezov.

^e Defekt rohovky môže viesť k vredom rohovky. Vredy rohovky má očný špecialista liečiť bezodkladne a podľa klinických odporúčaní.

Tabuľka 2. Úpravy dávky pri iných nežiaducich reakciách

Nežiaduca reakcia	Závažnosť	Odporúčané úpravy dávky
Trombocytopénia (pozri časť 4.4)	2. - 3. stupeň: Počet krvných doštičiek 25 000 až menej ako 75 000/mikroliter	Zvážte pozastavenie liečby BLENREPOM a/alebo zníženie dávky BLENREPU na 1,9 mg/kg.
	4. stupeň: Počet krvných doštičiek nižší ako 25 000/mikroliter	Pozastavte liečbu BLENREPOM, až kým sa počet krvných doštičiek neupraví na 3. stupeň alebo ešte viac. Zvážte opätovné začatie liečby zníženou dávkou 1,9 mg/kg.
Reakcie súvisiace s infúziou (pozri časť 4.4)	2. stupeň (stredne závažné)	Prerušte podávanie infúzie a poskytnite podpornú liečbu. Po odznení príznakov znovu začnite podávať infúziu rýchlosťou zníženou aspoň o 50 %.
	3. alebo 4. stupeň (závažné)	Prerušte podávanie infúzie a poskytnite podpornú liečbu. Po odznení príznakov znovu začnite podávať infúziu rýchlosťou zníženou aspoň o 50 %. Ak sa vyskytne anafylaktická alebo život ohrozujúca reakcia na infúziu, podávanie infúzie natrvalo ukončíte a začnete vhodnú urgentnú liečbu.

Stupne závažnosti nežiaducich reakcií sú určené podľa Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) Národného onkologického ústavu (*National Cancer Institute*, NCI).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min}$) nie je potrebná žiadna úprava dávky. K dispozícii nie sú dostatočné údaje týkajúce sa pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, ktoré by podporovali odporúčanie dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (hodnota bilirubínu vyššia ako horná hranica referenčného rozpätia (*upper limit of normal*, ULN) až nižšia alebo rovná 1,5-násobku ULN alebo hodnota aspartáttransaminázy [AST] vyššia ako ULN). K dispozícii nie sú dostatočné údaje týkajúce sa pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene a žiadne údaje týkajúce sa pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, ktoré by podporovali odporúčanie dávky (pozri časť 5.2).

Telesná hmotnosť

BLNREP nebol skúšaný u pacientov s telesnou hmotnosťou $< 40 \text{ kg}$ alebo $> 130 \text{ kg}$ (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť BLNREPU u detí a dospelých mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

BLNREP je určený na intravenózne použitie.

Zdravotnícky pracovník musí BLNREP rekonstituovať a riediť pred podaním vo forme intravenózneho infúzie. BLNREP sa má podávať infúziou trvajúcou minimálne 30 minút (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Nežiaduce reakcie postihujúce rohovku

Pri používaní BLNREPU boli hlásené nežiaduce reakcie postihujúce rohovku. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli keratopatia alebo epitelové zmeny podobné mikrocystám v epiteli rohovky (zistené pri očnom vyšetrení) spolu so zmenami alebo bez zmien zrakovej ostrosti, rozmazané videnie a príznaky syndrómu suchého oka. Pacienti, ktorí mali v anamnéze syndróm suchého oka, boli náchylnejší na vznik zmien epitelu rohovky. Zmeny zrakovej ostrosti môžu byť spojené s ťažkosťami pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov (pozri časť 4.7).

Očné vyšetrenia, zahŕňajúce vyšetrenie zrakovej ostrosti a vyšetrenie štrbinovou lampou, majú byť vykonané pred začiatkom liečby, pred každým z 3 nasledujúcich cyklov liečby a aj počas liečby, keď to vyžaduje klinický stav pacienta. Pacientom sa má odporučiť, aby si počas liečby aplikovali umelé slzy bez obsahu konzervačných látok aspoň 4-krát denne (pozri časť 4.2). Pacienti sa majú vyhnúť používaniu kontaktných šošoviek až do skončenia liečby.

U pacientov, u ktorých sa vyskytne keratopatia so zmenami alebo bez zmien zrakovej ostrosti, môže byť potrebná úprava dávky (odloženie podania dávky a/alebo zníženie dávky) alebo ukončenie liečby na základe závažnosti nálezov (pozri tabuľku 1).

Hlásené boli prípady so zmenami v subbazálnom nervovom plexe rohovky (napr. fragmentácia nervového vlákna a strata nervových vlákien), ktoré viedli k hypoestézii rohovky, a prípady vredu rohovky (ulcerózna a infekčná keratitída) (pozri časť 4.8). Vredu rohovky má očný špecialista liečiť bezodkladne a podľa klinických odporúčaní. Liečba BLENREPOM sa má prerušiť až do zahojenia vredu rohovky (pozri tabuľku 1).

Trombocytopénia

V štúdií 205678 boli často hlásené trombocytopenické udalosti (trombocytopénia a znížený počet krvných doštičiek). Trombocytopénia môže viesť k závažným krvácaným udalostiam vrátane gastrointestinálneho a intrakraniálneho krvácania.

Kompletný krvný obraz sa má urobiť pred začiatkom liečby a sledovať počas liečby tak, ako to vyžaduje klinický stav pacienta. U pacientov, u ktorých sa vyskytne trombocytopénia 3. alebo 4. stupňa, alebo u pacientov, ktorí sú súbežne liečení antikoagulanciami, môže byť potrebné častejšie sledovanie a má sa u nich pristúpiť k odloženiu podania dávky alebo k zníženiu dávky (pozri tabuľku 2). Podporná liečba (napr. transfúzie krvných doštičiek) má byť poskytnutá v súlade so štandardnými medicínskymi postupmi.

Reakcie súvisiace s infúziou

Pri používaní BLENREPU boli hlásené reakcie súvisiace s infúziou (*infusion-related reactions*, IRR). Väčšina IRR bola 1. - 2. stupňa a odznela v priebehu toho istého dňa (pozri časť 4.8). Ak sa počas podávania vyskytne reakcia súvisiaca s infúziou 2. alebo vyššieho stupňa, v závislosti od závažnosti príznakov sa má rýchlosť infúzie znížiť, alebo sa má podávanie infúzie zastaviť. Má sa poskytnúť vhodná liečba a infúzia sa má znovu začať podávať zníženou rýchlosťou, ak je stav pacienta stabilizovaný. Ak sa vyskytnú IRR 2. alebo vyššieho stupňa, pri nasledujúcich infúziách sa má podať premedikácia (pozri tabuľku 2).

Pneumonitída

Pri používaní BLENREPU boli pozorované prípady pneumonitídy, vrátane fatálnych udalostí, zo spontánnych hlásení a patientskych programov NPP (named patient program). Pacienti s novými alebo zhoršujúcimi sa pľúcnymi príznakmi neznámeho pôvodu (napr. kašeľ, dyspnoe) majú byť vyšetrení, aby sa vylúčila možná pneumonitída. V prípade podozrenia na pneumonitídu 3. alebo vyššieho stupňa sa má používanie BLENREPU prerušiť. Ak sa potvrdí pneumonitída 3. alebo vyššieho stupňa, má sa začať vhodná liečba. Používanie BLENREPU sa má znovu začať až po vyhodnotení prínosu a rizika.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na 100 mg dávku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

S belantamab-mafodotínom sa neuskutočnili žiadne formálne štúdie liekových interakcií. Na základe dostupných údajov získaných *in vitro* a z klinických štúdií je pri belantamab-mafodotíne nízke riziko farmakokinetických a farmakodynamických liekových interakcií (pozri časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy

U žien vo fertilnom veku sa má pred začiatkom liečby BLENREPOM overiť, či nie sú tehotné.

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby BLENREPOM a počas 4 mesiacov po poslednej dávke.

Muži

Muži, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby BLENREPOM a počas 6 mesiacov po poslednej dávke.

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití BLENREPU u gravidných žien.

Vychádzajúc z mechanizmu účinku cytotoxickej zložky monometylauristatín F (MMAF) môže belantamab-mafodotín spôsobiť poškodenie embrya a plodu, keď sa podáva gravidnej žene (pozri časť 5.3). Je známe, že ľudský imunoglobulín G (IgG) prechádza placentou; preto existuje možnosť prenosu belantamab-mafodotínu z matky na vyvíjajúci sa plod (pozri časť 5.3).

BLENREP sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ prínos pre matku neprevyšuje možné riziká pre plod. Ak je liečba gravidnej ženy potrebná, má byť zrozumiteľne poučená o možnom riziku pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa belantamab-mafodotín vylučuje do ľudského mlieka. Imunoglobulín G (IgG) je v malom množstve prítomný v ľudskom mlieku. Keďže belantamab-mafodotín je humanizovaná monoklonálna protilátka podtriedy IgG, a vychádzajúc z jeho mechanizmu účinku, môže spôsobiť závažné nežiaduce reakcie u dojčených detí. Ženám sa má odporučiť, aby ukončili dojčenie pred začiatkom liečby BLENREPOM a aby nedojčili ešte 3 mesiace po poslednej dávke.

Fertilita

Na základe nálezov u zvierat a na základe mechanizmu účinku môže belantamab-mafodotín spôsobiť poruchu plodnosti samíc a samcov v reprodukčnom veku (pozri časť 5.3).

Ženy vo fertilnom veku, ktoré v budúcnosti môžu chcieť deti, sa preto pred liečbou majú poradiť o možnosti zmrazenia vajíčok pred liečbou. Mužom, ktorí majú byť liečení týmto liekom, sa odporúča, aby si dali zmraziť a uskladniť vzorky spermií pred liečbou.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

BLENREP má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časti 4.4 a 4.8). Pacientom sa má odporučiť, aby boli opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov, pretože BLENREP môže nepriaznivo ovplyvniť ich zrak.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť BLENREPU bola hodnotená u 95 pacientov, ktorí dostávali BLENREP v dávke 2,5 mg/kg v štúdiu 205678. Najčastejšie nežiaduce reakcie (≥ 30 %) boli keratopatia (71 %) a trombocytopénia (38 %). Najčastejšie hlásené závažné nežiaduce reakcie boli pneumónia (7 %), pyrexia (7 %) a IRR (3 %). K trvalému ukončeniu liečby z dôvodu nežiaducej reakcie došlo u 9 % pacientov, ktorí dostávali BLENREP, pričom u 3 % pacientov to súviselo s očnými nežiaducimi reakciami.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 3 sú zhrnuté nežiaduce reakcie na liek, ktoré sa vyskytli u pacientov, ktorí dostávali BLENREP v odporúčanej dávke 2,5 mg/kg raz za 3 týždne.

Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií, kde je to relevantné, sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí boli liečení BLENREPOM

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie ^a	Frekvencia	Výskyt (%)	
			Akýkoľvek stupeň závažnosti	3. - 4. stupeň závažnosti
Infekcie a nákazy	Pneumónia ^b	Veľmi časté	11	7
	Infekcia horných dýchacích ciest	Časté	9	0
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopénia ^c	Veľmi časté	38	22
	Anémia		27	21
	Lymfopénia ^d		20	17
	Leukopénia ^e		17	6
	Neutropénia ^f		15	11
Poruchy oka	Keratopatia ^g	Veľmi časté	71	31
	Udalosti týkajúce sa rozmazaného videnia ^h		25	4
	Udalosti týkajúce sa syndrómu suchého oka ⁱ		15	1
	Fotofóbia	Časté	4	0
	Podráždenie oka		3	0
	Úlcerózna keratitída	Menej časté	1	1
	Infekčná keratitída		1	1
	Hypoestézia rohovky ^j	Neznáme	NA	NA
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Pneumonitída	Neznáme	NA	NA
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Veľmi časté	25	0
	Hnačka		13	1
	Vracanie	Časté	7	2
Poruchy obličiek a močových ciest	Albuminúria ^l	Časté	2	1
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Veľmi časté	23	4
	Únava		16	2

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Veľmi časté	21	2
	Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy		11	3
	Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy	Časté	5	2
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Reakcie súvisiace s infúziou ^k	Veľmi časté	21	3

NA = *not applicable* - neaplikovateľné

^a Nežiaduce reakcie boli kódované pomocou MedDRA (*medical dictionary for regulatory activities* - medicínsky slovník pre regulačné aktivity) a ich závažnosť bola odstupňovaná na základe CTCAE v. 4.03.

^b Zahŕňa to pneumóniu a pneumóniu vyvolanú vírusom *herpes simplex*.

^c Zahŕňa to trombocytopéniu a znížený počet krvných doštičiek.

^d Zahŕňa to lymfopéniu a znížený počet lymfocytov.

^e Zahŕňa to leukopéniu a znížený počet leukocytov.

^f Zahŕňa to neutropéniu a znížený počet neutrofilov.

^g Na základe očného vyšetrenia charakterizované ako zmeny epitelu rohovky s príznakmi alebo bez príznakov.

^h Zahŕňa to diplopiu, rozmazané videnie, zníženú zrakovú ostrosť a zhoršené videnie.

ⁱ Zahŕňa to syndróm suchého oka, očný diskomfort a očný pruritus.

^j Preferovaný výraz je hypoestézia oka.

^k Zahŕňa to udalosti, ktoré skúšajúci lekári považovali za súvisiace s infúziou. Reakcie na infúziu môžu zahŕňať, nie však výlučne, pyrexiiu, triašku, hnačku, nauzeu, asténiu, hypertenziu, letargiu, tachykardiu.

^l Zistená u pacientov v rámci klinického programu s liekom BLENREP, vrátane štúdie 205678.

Frekvencia vychádza z expozície v rámci celého programu.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie postihujúce rohovku

Nežiaduce reakcie postihujúce rohovku boli hodnotené v štúdií 205678 v populácii pacientov pre analýzu bezpečnosti (n = 218), ktorá zahŕňala pacientov liečených dávkou 2,5 mg/kg (n = 95). Udalosti týkajúce sa porúch oka sa vyskytli u 74 % pacientov a najčastejšie nežiaduce reakcie boli keratopatia alebo epitelové zmeny podobné mikrocystám v epiteli rohovky [zistené pri očnom vyšetrení, s príznakmi alebo bez príznakov] (71 %), rozmazané videnie (25 %) a príznaky syndrómu suchého oka (15 %). Zhoršené videnie (hodnota zrakovej ostrosti podľa Snellena horšia ako 20/50) v lepšie vidiacom oku bolo hlásené u 18 % a závažná strata zraku (20/200 alebo horšie) v lepšie vidiacom oku bola hlásená u 1 % pacientov liečených belantamab-mafodotínom.

Medián času do zistenia nálezov týkajúcich sa rohovky 2. alebo vyššieho stupňa závažnosti (najlepšia korigovaná zraková ostrosť alebo keratopatia, zistené pri očnom vyšetrení) bol 36 dní (rozmedzie: 19 až 143 dní). Medián času do vymiznutia týchto nálezov týkajúcich sa rohovky bol 91 dní (rozmedzie: 21 až 201 dní).

Nálezy týkajúce sa rohovky (keratopatia) viedli k odloženiu podania dávky u 47 % pacientov a k zníženiu dávky u 27 % pacientov. Tri percentá pacientov predčasne ukončili liečbu z dôvodu očných udalostí.

Reakcie súvisiace s infúziou

V klinických štúdiách bol výskyt reakcií súvisiacich s infúziou (IRR) pri belantamab-mafodotíne v dávke 2,5 mg/kg 21 % a väčšina (90 %) sa vyskytla počas prvej infúzie. Väčšina hlásených IRR bola 1. stupňa (6 %) a 2. stupňa (12 %), kým u 3 % pacientov sa vyskytli IRR 3. stupňa. Závažné IRR boli hlásené u 4 % pacientov a zahŕňali pyrexiiu a letargiu. Medián času do prvého výskytu IRR a medián trvania prvej IRR bol 1 deň. Jeden pacient (1 %) predčasne ukončil liečbu z dôvodu IRR, keď sa u neho pri prvej a druhej infúzii vyskytla IRR 3. stupňa. Hlásené neboli žiadne IRR 4. alebo 5. stupňa.

Trombocytopénia

Trombocytopenické udalosti (trombocytopénia a znížený počet krvných doštičiek) sa vyskytli u 38 % pacientov liečených belantamab-mafodotínom v dávke 2,5 mg/kg. Trombocytopenické udalosti 2. stupňa sa vyskytli u 3 % pacientov, 3. stupňa u 9 % pacientov a 4. stupňa u 13 % pacientov. Krvácavé udalosti 3. stupňa sa vyskytli u 2 % pacientov a hlásené neboli žiadne udalosti 4. alebo 5. stupňa.

Infekcie

V klinických skúšaníach s belantamab-mafodotínom boli často hlásené infekcie horných dýchacích ciest, väčšinou boli mierne až stredne závažné (1. až 3. stupeň) a vyskytli sa u 9 % pacientov liečených belantamab-mafodotínom v dávke 2,5 mg/kg. Hlásené neboli žiadne infekcie horných dýchacích ciest považované za závažné nežiaduce udalosti (*serious adverse event*, SAE). Pneumónia bola najčastejšou infekciou hlásenou u 11 % pacientov liečených belantamab-mafodotínom v dávke 2,5 mg/kg. Pneumónia bola tiež najčastejšou SAE hlásenou u 7 % pacientov. Infekcie s fatálnym koncom boli hlavne dôsledkom pneumónie (1 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú skúsenosti s predávkovaním v klinických štúdiách.

Nie je známe žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní belantamab-mafodotínom. V prípade predávkovania sa má u pacienta sledovať výskyt prejavov alebo príznakov nežiaducich účinkov a ihneď sa má začať vhodná podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: L01FX15

Mechanizmus účinku

Belantamab-mafodotín je humanizovaná monoklonálna protilátka podtriedy IgG1κ konjugovaná s cytotoxickou látkou maleimidokaproyl monometylauristatín F (mcMMAF). Belantamab-mafodotín sa naviaže na antigén zrenia B-lymfocytov (BCMA) nachádzajúci sa na povrchu bunky a je rýchlo internalizovaný. Keď je vo vnútri nádorovej bunky, uvoľní sa cytotoxická látka, ktorá naruší mikrotubulárnu sieť, čo vedie k zastaveniu bunkového cyklu a k apoptóze. Protilátka podporuje

pritiahnutie a aktiváciu imunitných efektorových buniek, a tak usmrcuje nádorové bunky prostredníctvom bunkami sprostredkovanej cytotoxicity závislej od protilátky (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) a fagocytózy závislej od protilátky (*antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADPC). Apoptóza indukovaná belantamab-mafodotínom je sprevádzaná markermi imunogenickej bunkovej smrti, ktorá môže prispievať k adaptívnej imunitnej odpovedi na nádorové bunky.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyziológia srdca

Analýza normalizovanej dĺžky QTc intervalu preukázala, že belantamab-mafodotín nespôsobil významné predĺženie QTc intervalu (> 10 ms), keď sa podával v odporúčanej dávke 2,5 mg/kg raz za 3 týždne.

Imunogenita

V klinických štúdiách u pacientov s mnohopočetným myelómom sa u < 1 % pacientov (2/274) zistila pozitívita protilátok proti belantamab-mafodotínu po podaní belantamab-mafodotínu. U jedného z dvoch pacientov sa zistila pozitívita neutralizujúcich protilátok proti belantamab-mafodotínu.

Klinická účinnosť

Štúdia 205678 bola otvorená, multicentrická štúdia fázy II s dvoma liečebnými skupinami, ktorá hodnotila belantamab-mafodotín v monoterapii u pacientov s mnohopočetným myelómom, u ktorých došlo k relapsu ochorenia po aspoň 3 predchádzajúcich líniiach liečby a ktorí boli refraktérni na imunomodulačnú látku, inhibítor proteazómu a anti-CD38 protilátku, podávané v monoterapii alebo v kombinácii. Do štúdie boli zahrnutí pacienti, ktorí podstúpili autológnu transplantáciu kmeňových buniek alebo ktorí sa považovali za nevhodných na transplantáciu a ktorí mali merateľné ochorenie podľa kritérií Medzinárodnej pracovnej skupiny pre myelóm (*International Myeloma Working Group*, IMWG).

Pacienti boli randomizovaní na liečbu belantamab-mafodotínom v dávke 2,5 mg/kg (N = 97), alebo 3,4 mg/kg (N = 99), podávaným intravenóznou infúziou raz za 3 týždne až do progresie ochorenia alebo do vzniku neprijateľnej toxicity (pozri tabuľku 4).

Nižšie uvedené údaje sa týkajú kohorty pacientov s dávkou 2,5 mg/kg, ktorým bola podávaná odporúčaná terapeutická dávka na základe posúdenia celkového prínosu a rizika lieku (pozri časť 4.2).

Tabuľka 4: Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia

Východiskové charakteristiky		2,5 mg/kg (N = 97)
Vek	Medián (rozmedzie) Interkvartilové rozpätie	65,0 (39 - 85) 60 - 70
Pohlavie	Mužské Ženské	51 (53 %) 46 (47 %)
Východiskový výkonnostný stav podľa ECOG	0/1 2	33 %, 50 %, 17 %
Štádium podľa ISS pri skríningu	II III	33 (34 %) 42 (43 %)
Cytogenetika	Vysokoriziková (<i>high risk</i>)*	26 (27 %)
Počet predchádzajúcich línii liečby	Medián Rozmedzie	7 (3 - 21)
Trvanie expozície	Medián Rozmedzie	9 týždňov (2 - 75)

Cykly liečby	Medián Rozmedzie	3 (1 - 17)
--------------	---------------------	---------------

ECOG = výkonnostný stav podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (*Eastern Cooperative Oncology Group*)

ISS = Medzinárodný prognostický systém (*International Staging System*)

*Vysokorizikové cytogenetické faktory [pozitivita t (4;14), t (14;16) a 17p13del]

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol výskyt celkovej odpovede na liečbu hodnotený nezávislou hodnotiacou komisiou (*Independent Review Committee, IRC*) na základe jednotných kritérií odpovede na liečbu pri mnohopočetnom myelóme (*Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma*) vypracovaných IMWG. V tabuľke 5 sú uvedené výsledky štúdie 205678.

Tabuľka 5. Účinnosť BLENREPU u pacientov s mnohopočetným myelómom v štúdiu 205678

Klinická odpoveď na liečbu	2,5 mg/kg (N = 97)
Miera celkovej odpovede na liečbu (<i>overall response rate, (ORR), % (97,5 % IS)</i>)	32 (22; 44)
„Stringent“ (striktne) kompletná odpoveď na liečbu (<i>stringent complete response, sCR</i>), n (%)	2 (2 %)
Kompletná odpoveď na liečbu (<i>complete response, CR</i>), n (%)	5 (5 %)
Veľmi dobrá parciálna odpoveď na liečbu (<i>very good partial response, VGPR</i>), n (%)	11 (11 %)
Parciálna odpoveď na liečbu (<i>partial response, PR</i>), n (%)	13 (13 %)
Miera klinického prínosu (<i>clinical benefit rate, CBR</i>)*, % (95 % IS)	36 % (26,6; 46,5)
Medián trvania odpovede na liečbu v mesiacoch (95 % IS)	11 (4,2 až nedosiahnutá hodnota)
Pravdepodobnosť pretrvávajúcej odpovede na liečbu po 12 mesiacoch (95 % IS)	0,50 (0,29; 0,68)
Mediánu času do odpovede na liečbu v mesiacoch (95 % IS)	1,5 (1,0; 2,1)
Medián času do najlepšej odpovede na liečbu v mesiacoch (95 % IS)	2,2 (1,5; 3,6)
Medián celkového prežívania (<i>overall survival, OS</i>) v mesiacoch (95 % IS)	13,7 (9,9 až nedosiahnutá hodnota)
Pravdepodobnosť prežívania po 12 mesiacoch (95 % IS)	0,57 (0,46; 0,66)

*CBR: sCR+CR+VGPR+PR+minimálna odpoveď na liečbu

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s BLENREPOM vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s mnohopočetným myelómom (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Maximálna koncentrácia belantamab-mafodotínu sa dosiahla na konci infúzie alebo krátko po jej skončení, zatiaľ čo koncentrácia cys-mcMMAF dosiahla maximálnu hodnotu ~24 hodín po podaní dávky. Geometrický priemer hodnôt $C_{\max}$ a $AUC_{(0-\tau)}$ belantamab-mafodotínu bol 43 µg/ml a 4 666 µg.h/ml v uvedenom poradí. Geometrický priemer hodnôt $C_{\max}$ a $AUC_{(0-168h)}$ cys-mcMMAF bol 0,90 ng/ml a 84 ng.h/ml v uvedenom poradí.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem belantamab-mafodotínu v rovnovážnom stave bol 10,8 l.

Biotransformácia

Predpokladá sa, že časť belantamab-mafodotínu tvorená monoklonálnou protilátkou podlieha proteolýze, ktorá vedie k vzniku malých peptidov a jednotlivých aminokyselín prostredníctvom ubiquitínnych proteolytických enzýmov. Cys-mcMMAF mal obmedzený metabolický klírens v testoch, v ktorých bol inkubovaný s frakciou S9 ľudskej pečene.

Liekové interakcie

In vitro štúdie preukázali, že cys-mcMMAF je substrátom transportného polypeptidu organických aniónov (*organic anion transporting polypeptide*, OATP1B1 a OATP1B3, proteínu 1 súvisiaceho s mnohopočetnou liekovou rezistenciou (*multidrug resistance-associated protein 1*, MRP1), MRP2, MRP3, exportnej pumpy solí žľových kyselín (*bile salt export pump*, BSEP) a možným substrátom P-glykoproteínu (P-gp).

Eliminácia

Belantamab-mafodotín sa vylučoval pomaly, pričom celkový plazmatický klírens bol 0,92 l/deň a koncový polčas bol 12 dní. V priebehu času sa klírens znížil o 28 % na 0,67 l/deň a eliminačný polčas bol 14 dní. Koncentrácie cys-mcMMAF pred podaním každej dávky boli zvyčajne pod hranicou kvantifikácie (0,05 ng/ml).

V štúdiu na zvieratách sa približne 83 % rádioaktívne značenej dávky cys-mcMMAF vylúčilo stolicou; vylučovanie močom (približne 13 %) predstavovalo vedľajšiu cestu; v ľudskom moči bol detegovaný nezmenený cys-mcMMAF, bez dôkazu prítomnosti iných metabolitov súvisiacich s MMAF.

Linearita/nelinearita

Belantamab-mafodotín vykazuje farmakokinetiku úmernú dávke v rozmedzí odporúčaných dávok, pričom v priebehu času dochádza k zníženiu klírnsu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie u starších pacientov. V populačných farmakokinetických analýzach nebol vek významným kovariantom.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Vo farmakokinetických analýzach, ktoré zahŕňali populácie pacientov s normálnou funkciou obličiek a pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, nebola funkcia obličiek významným kovariantom.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Vo farmakokinetických analýzach, ktoré zahŕňali populácie pacientov s normálnou funkciou pečene a pacientov s miernou poruchou funkcie pečene, nebola funkcia pečene významným kovariantom.

Telesná hmotnosť

Telesná hmotnosť bola významným kovariantom v populačných farmakokinetických analýzach. Predpokladá sa, že hodnota C_{tau} belantamab-mafodotínu je o 10 % vyššia pri telesnej hmotnosti 100 kg (o 20 % vyššia pri 130 kg) a o 10 % nižšia pri telesnej hmotnosti 55 kg (o 20 % nižšia pri 40 kg) v porovnaní s typickým pacientom (75 kg).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické a farmakologické účinky na zvieratá

V predklinických štúdiách boli hlavnými nežiaducimi nálezmi (priamo súvisiacimi s belantamab-mafodotínom) u potkanov a opíc, pri expozíciách $\geq 1,2$ -násobne vyšších, ako je expozícia dosiahnutá po podávaní odporúčanej klinickej dávky 2,5 mg/kg, zvýšené hladiny pečenných enzýmov niekedy spojené s hepatocelulárnou nekrózou po podávaní ≥ 10 mg/kg (potkany) a ≥ 3 mg/kg (opice) a zvýšenie počtu alveolárnych makrofágov spojené s eozinofilickým materiálom v pľúcach po podávaní ≥ 3 mg/kg (iba potkany). Väčšina nálezov u zvierat súvisela s konjugovanou cytotoxickou látkou a histopatologické zmeny pozorované v semenníkoch a v pľúcach neboli reverzibilné u potkanov.

U potkanov a králikov bola pozorovaná nekróza jednotlivých buniek v epiteli rohovky a/alebo zvýšená mitóza epitelových buniek rohovky. U králikov bol pozorovaný zápal strómy rohovky súvisiaci s povrchovým zákalom a vaskularizáciou. Belantamab-mafodotín bol transportovaný do buniek celého tela mechanizmom nesúvisiacim s expresiou BCMA receptora na bunkovej membráne.

Karcinogenéza/mutagenéza

Belantamab-mafodotín bol genotoxický v *in vitro* skríningovom teste na ľudských lymfocytoch, čo sa zhoduje s farmakologickým účinkom spočívajúcim v cys-mcMMAF sprostredkovanom narušení mikrotubulov spôsobujúcim aneuploidiu.

S belantamab-mafodotínom sa neuskutočnili žiadne štúdie karcinogenity ani definitívnej genotoxicity.

Reprodukčná toxikológia

S belantamab-mafodotínom sa neuskutočnili žiadne štúdie na zvieratách hodnotiace možný vplyv belantamab-mafodotínu na reprodukciu alebo vývin. Mechanizmus účinku spočíva v usmrtení rýchlo sa deliacich buniek, čo by ovplyvnilo vyvíjajúce sa embryo, ktoré má rýchlo sa deliace bunky. Taktiež existuje možné riziko dedičných zmien v dôsledku aneuploidie v ženských zárodočných bunkách.

Vplyv na samčie a samičie reprodukčné orgány bol pozorovaný u zvierat, ktorým boli podávané dávky ≥ 10 mg/kg, čo predstavuje približne 4-násobok expozície dosiahnutej po podávaní klinickej dávky. Vo vaječníkoch potkanov boli po dávkach podávaných raz za 3 týždne pozorované luteinizované neovulačné folikuly. Nálezy v samčích reprodukčných orgánoch, ktoré boli nepriaznivé a progredovali po opakovanom podávaní u potkanov, zahŕňali výraznú degeneráciu/atrofiu semenotvorných kanálikov, ktoré zvyčajne neboli reverzibilné po ukončení podávania dávky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

citrónan sodný
kyselina citrónová

dihydrát trehalózy
edetán disodný
polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

4 roky.

Rekonštituovaný roztok

Rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať najviac 4 hodiny pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C) alebo sa môže uchovávať v chladničke (2 °C až 8 °C) najviac 4 hodiny. Nemá sa uchovávať v mrazničke.

Nariedený roztok

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nariedený roztok nepoužije ihneď, pred podaním sa môže uchovávať v chladničke (2 °C až 8 °C) najviac 24 hodín. Nemá sa uchovávať v mrazničke. Ak sa nariedený roztok uchováva v chladničke, pred podaním sa má nechať dosiahnuť izbovú teplotu.

Nariedený infúzny roztok sa môže uchovávať pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C) najviac 6 hodín (vrátane času podávania infúzie).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C až 8 °C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka zo skla typu 1, uzatvorená brómbutylovou gumovou zátkou a hliníkovou obrubou s plastovým odstrániteľným viečkom, obsahujúca 100 mg prášku.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava infúzneho roztoku

BLNREP je cytotoxický protinádorový liek. Majú sa dodržiavať postupy na správne zaobchádzanie s cytotoxickými látkami. Počas rekonštitúcie a riedenia roztoku používajte aseptickú techniku.

Odporúčaná dávka BLNREPU je 2,5 mg/kg a podáva sa intravenóznou infúziou raz za 3 týždne.

Vypočítajte dávku (mg), celkový objem (ml) potrebného roztoku a počet potrebných injekčných liekoviek na základe aktuálnej telesnej hmotnosti pacienta (kg).

Rekonštitúcia

1. Vyberte injekčnú liekovku (injekčné liekovky) s BLENREPOM z chladničky a nechajte ju (ich) postáť približne 10 minút, aby dosiahla (dosiahli) izbovú teplotu.
2. Rekonštituuje obsah každej injekčnej liekovky pridaním 2 ml vody na injekcie, aby sa dosiahla koncentrácia 50 mg/ml. Injekčnou liekovkou jemne krúžte, aby sa prášok ľahšie rozpustil. Injekčnou liekovkou netraste.
3. Zrakom skontrolujte, či rekonštituovaný roztok neobsahuje tuhé častice a nemá zmenenú farbu. Rekonštituovaný roztok má mať vzhľad čírej až opalescencnej, bezfarebnej až žltej až hnedej tekutiny. Injekčnú liekovku s rekonštituovaným roztokom zlikvidujte, ak v ňom spozorujete cudzorodé tuhé častice iné než priesvitné až biele bielkovinové častice.

Pokyny na riedenie roztoku na intravenózne použitie

1. Odoberte potrebný objem vypočítanej dávky z každej injekčnej liekovky.
2. Pridajte potrebné množstvo BLENREPU do infúzneho vaku obsahujúceho 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Premiešajte nariedený roztok jemným prevrátením vaku. Konečná koncentrácia nariedeného roztoku má byť medzi 0,2 mg/ml až 2 mg/ml. INFÚZNYM VAKOM NETRASTE.
3. Zlikvidujte všetok nepoužitý rekonštituovaný roztok BLENREPU, ktorý zostal v injekčnej liekovke.

Ak sa nariedený roztok nepoužije ihneď, pred podaním sa môže uchovávať v chladničke (2 °C až 8 °C) najviac 24 hodín. Ak sa nariedený roztok uchováva v chladničke, pred podaním ho nechajte dosiahnuť izbovú teplotu. Nariedený infúzny roztok sa môže uchovávať pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C) najviac 6 hodín (vrátane času podávania infúzie).

Pokyny na podávanie

1. Podávajte nariedený roztok intravenóznou infúziou počas minimálne 30 minút pomocou infúznej súpravy vyrobenej z polyvinylchloridu alebo polyolefinu.
2. Filtrácia nariedeného roztoku nie je potrebná. Ak sa však nariedený roztok filtruje, odporúča sa filter na báze polyétersulfónu (PES).

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1474/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. augusta 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. júna 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

**A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO
POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Cieľom edukačného programu je pomôcť hematológom/onkológom, očným špecialistom a pacientom porozumieť rizikám postihnutia rohovky v súvislosti s belantamab-mafodotínom, aby mohli byť nálezy z vyšetrenia rohovky a/alebo zmeny videnia promptne identifikované a zvládnuté v súlade s informáciami o lieku.

Pred uvedením BLENREPU (belantamab-mafodotín) na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii musí dohodnúť s kompetentnou národnou autoritou na obsahu a formáte edukačných materiálov vrátane komunikačných médií, distribučných modalít a akýchkoľvek ďalších aspektov programu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom bude BLENREP (belantamab-mafodotín) dostupný na trhu, boli všetkým zdravotníckym pracovníkom a pacientom/opatrovateľom, o ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať, vydávať a dostávať BLENREP (belantamab-mafodotín), sprístupnené/poskytnuté nasledujúce edukačné materiály, ktoré budú rozširované prostredníctvom odborných útvarov a budú pozostávať z nasledovného:

- Edukačné materiály pre zdravotníckych pracovníkov (*healthcare professionals*, HCP) (zahŕňajúcich hematológov/onkológov/očných špecialistov):
 - Brožúry o nežiaducich reakciách postihujúcich rohovku
 - Informačný hárok týkajúci sa starostlivosti o zrak
- Edukačné materiály pre pacienta
 - Brožúry o nežiaducich reakciách postihujúcich rohovku
 - Informačná kartička pacienta a kartička do lekárne pre obstaranie očných kvapiek
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (*Summary of Product Characteristics*, SPC) a písomná informácia pre používateľa (*Package Leaflet*, PL)

Kľúčové elementy, ktoré majú byť zahrnuté

Brožúry o nežiaducich reakciách postihujúcich rohovku určené pre zdravotníckych pracovníkov

Brožúry o nežiaducich reakciách postihujúcich rohovku určené pre zdravotníckych pracovníkov budú obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

Relevantné informácie o bezpečnostnom riziku, ktoré sa týka keratopatie alebo epitelových zmien podobných mikrocystám v epiteli rohovky:

- Upozorníte pacientov, že počas liečby sa môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie postihujúce rohovku.
- Pacienti, ktorí majú v anamnéze syndróm suchého oka, sú náchylnejší na vznik zmien epitelu rohovky.

Podrobné informácie o tom, ako minimalizovať bezpečnostné riziko, ktoré je v rámci nastavbových opatrení na minimalizáciu rizika riešené prostredníctvom vhodného monitorovania:

- Očné vyšetrenia, zahŕňajúce vyšetrenie zrakovej ostrosti a vyšetrenie štrbinovou lampou, majú byť vykonané pred začiatkom liečby, pred každým z 3 nasledujúcich cyklov liečby a aj počas ďalšej liečby, keď to vyžaduje klinický stav pacienta.
- U pacientov, u ktorých sa vyskytne keratopatia so zmenami alebo bez zmien zrakovej ostrosti, môže byť potrebná úprava dávky (odloženie podania dávky a/alebo zníženie dávky) alebo ukončenie liečby na základe závažnosti nálezov.
- Zdôraznite potrebu preštudovania SPC.

Kľúčové informácie, ktoré majú byť odovzdané pri poučení pacienta:

- Pacientom sa má odporučiť, aby si počas liečby aplikovali umelé slzy bez obsahu konzervačných látok aspoň 4-krát denne.
- Pacienti sa majú vyhnúť používaniu kontaktných šošoviek až do skončenia liečby.
- Pacienti sa majú obrátiť na svojho hematológa/onkológa, ak sa u nich vyskytnú nežiaduce reakcie postihujúce rohovku.

- Pacienti, ktorí nahlásia príznaky postihujúce rohovku, majú byť odoslaní k očnému špecialistovi.
- Pacientom sa má odporučiť, aby boli obozretní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov.

Školiaci materiál určený pre zdravotníckych pracovníkov

Anatómia a fyziológia oka

- Poskytnuté sú obrázky oka s popisom.
- Keratopatia je charakterizovaná na základe nálezov z vyšetrenia a príznakov, ktoré pacient nahlási.

Opis očných vyšetrení

- Vyšetrenie štrbinovou lampou poskytuje podrobné informácie o anatomických štruktúrach oka. Môže pomôcť odhaliť celú škálu stavov vrátane keratopatie alebo epitelových zmien podobných mikrocystám v epiteli rohovky (zistených pri očnom vyšetrení).
- Vyšetrenie zrakovéj ostrosti umožňuje meranie schopnosti zrakového systému rozlišovať jemné rozdiely v zrakovom poli.
- Najlepšia korigovaná zraková ostrosť (*best corrected visual acuity*, BCVA) znamená zrakovú ostrosť dosiahnutú s korekciou (napr. s okuliarmi), meranú pomocou štandardnej Snellenovej tabuľky na vyšetrenie zrakovéj ostrosti, a to monokulárne (pre každé oko zvlášť) a binokulárne (pre obidve oči súčasne).
- Súhrn skóre zrakovéj ostrosti (20/20 vs <20/20) a ako pacienti môžu korigovať a zvládnuť skóre nižšie ako 20/20.

Informačný hárok týkajúci sa starostlivosti o zrak

- Zahŕňa dôležité informácie, ktoré sa týkajú nežiaducich reakcií postihujúcich rohovku v súvislosti s belantamab-mafodotínom, zvládnutia nežiaducich udalostí a pokyny na uľahčenie komunikácie medzi lekármi, ktorí pacientom predpisujú tento liek, a očnými špecialistami.

Brožúry o nežiaducich reakciách postihujúcich rohovku určené pre pacientov

Brožúry o nežiaducich reakciách postihujúcich rohovku určené pre pacientov budú obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Počas liečby sa môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie postihujúce rohovku. Pacienti, ktorí majú v anamnéze syndróm suchého oka, sú náchyľnejší na vznik zmien epitelu rohovky.
- Očné vyšetrenia, zahŕňajúce vyšetrenie zrakovéj ostrosti a vyšetrenie štrbinovou lampou, majú byť vykonané pred začiatkom liečby, pred každým z 3 nasledujúcich cyklov liečby a aj počas ďalšej liečby, keď to vyžaduje klinický stav pacienta.
- U pacientov, u ktorých sa vyskytne keratopatia so zmenami alebo bez zmien zrakovéj ostrosti, môže byť potrebná úprava dávky (odloženie podania dávky a/alebo zníženie dávky) alebo ukončenie liečby na základe závažnosti nálezov.
- Informujte svojho hematológa/onkológa o akýchkoľvek problémoch s videním alebo s očami, ktoré ste mali v minulosti.
- Preštudujte si PL.

Opis prejavov a príznakov týkajúcich sa rizika vzniku keratopatie:

- Ak sa u vás vyskytnú zmeny súvisiace s videním alebo s očami počas liečby belantamab-mafodotínom, kontaktujte svojho hematológa/onkológa. Príznaky zahŕňajú nasledovné:

- začervenanie, suchosť, svrbenie, pocit pálenia alebo pocit piesku alebo cudzieho telieska v očiach,
 - citlivosť na svetlo,
 - rozmazané videnie,
 - bolesť v očiach,
 - nadmerné slzenie očí.
- Ak sa u vás vyskytnú zmeny súvisiace s videním alebo s očami po začatí liečby (od vašej poslednej návštevy lekára sa tieto zmeny zlepšili, pretrvávajú alebo sa zhoršili), kontaktujte svojho hematológa/onkológa.
 - Váš lekár vás požiada, aby ste počas liečby používali očné kvapky nazývané umelé slzy bez obsahu konzervačných látok. Je potrebné, aby ste si ich aplikovali podľa jeho pokynov.

Informačná kartička pacienta:

- Na informačnej kartičke pacienta je uvedené, že pacient podstupuje liečbu belantamab-mafodotínom a obsahuje kontaktné údaje hematológa/onkológa a očného špecialistu.
- Pacient ju má ukázať zdravotníckym pracovníkom počas kontrolných návštev.

Kartička do lekárne na obstaranie očných kvapiek:

- Pacienti majú kartičku do lekárne na obstaranie očných kvapiek ukázať lekárnikovi, aby im vybral očné kvapky nazývané umelé slzy bez obsahu konzervačných látok, ktoré budú používať podľa pokynov lekára.

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a ods. 4 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Aby sa potvrdila účinnosť a bezpečnosť BLENREPU u dospelých pacientov s relabujúcim/refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali aspoň štyri predchádzajúce línie liečby a ktorých ochorenie je refraktérne na aspoň jeden inhibítor proteazómu, jednu imunomodulačnú látku a anti-CD38 monoklonálnu protilátku a ktorí vykazovali progresiu ochorenia počas poslednej liečby, držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží výsledky štúdie DREAMM-2 (205678) skúmajúcej účinnosť belantamab-mafodotínu u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostali 3 alebo viac predchádzajúcich línií liečby, ktorí sú refraktérni na inhibítor proteazómu a imunomodulačnú látku a u ktorých zlyhala liečba anti-CD38 protilátkou.	Február 2023
Aby sa potvrdila účinnosť a bezpečnosť BLENREPU u dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostali aspoň štyri predchádzajúce línie liečby a ktorých ochorenie je refraktérne na aspoň jeden inhibítor proteazómu, jednu imunomodulačnú látku a anti-CD38 monoklonálnu protilátku a ktorí vykazovali progresiu ochorenia počas poslednej liečby, držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží výsledky štúdie DREAMM-3 (207495) porovnávajúcej účinnosť belantamab-mafodotínu s pomalidomidom plus nízkou dávkou dexametazónu (pom/dex) u pacientov s relabujúcim/refraktérnym mnohopočetným myelómom.	Júl 2024

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA

1. NÁZOV LIEKU

BLNREP 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
belantamab-mafodotín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg belantamab-mafodotínu (50 mg/ml po rekonštitúcii).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj: citrónan sodný, kyselinu citrónovú, dihydrát trehalózy, edetan disodný, polysorbát 80.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

1 injekčná liekovka.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenóznú infúziu po rekonštitúcii a riedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Len na jednorazové použitie.

Tu stlačte a otvorte

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxická látka: zaobchádzajte s opatrnosťou

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajújte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1474/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

BLNREP 100 mg prášok na koncentrát
belantamab-mafodotín
i.v.
cytotoxická látka

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

100 mg

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

BLENREP 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok belantamab-mafodotín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je BLENREP a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný BLENREP
3. Ako sa BLENREP podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať BLENREP
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je BLENREP a na čo sa používa

BLENREP obsahuje liečivo **belantamab-mafodotín**, čo je *monoklonálna protilátka* spojená s protinádorovou látkou, ktorá dokáže usmrtiť bunky mnohopočetného myelómu. Monoklonálna protilátka je bielkovina navrhnutá tak, aby v tele našla rakovinové bunky mnohopočetného myelómu a naviazala sa na ne.

Keď sa naviaže na rakovinové bunky, uvoľní sa protinádorová látka a usmrcuje rakovinové bunky.

BLENREP sa používa na liečbu dospelých, ktorí majú rakovinu kostnej drene nazývanú mnohopočetný myelóm.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný BLENREP

BLENREP nesmiete dostať:

- ak ste alergický na belantamab-mafodotín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak si myslíte, že sa vás to týka, **porad'te sa so svojím lekárom.**

Upozornenia a opatrenia

Problémy s očami

BLENREP môže spôsobiť syndróm suchého oka, rozmazané videnie alebo iné problémy s očami. Je potrebné, aby ste podstúpili očné vyšetrenie vykonané očným špecialistom pred začiatkom liečby a pred podaním každej z 3 nasledujúcich dávok BLENREPU. Váš lekár môže požadovať ďalšie očné vyšetrenia počas liečby BLENREPOM. Je dôležité, aby ste si počas liečby BLENREPOM dali

vyšetrovať oči aj vtedy, ak sa vám zdá, že váš zrak je v poriadku, pretože niektoré zmeny môžu byť bezpríznakové a dajú sa odhaliť iba očným vyšetrením.

➔ **Nepoužívajte kontaktné šošovky počas celej liečby.**

Váš lekár vás požiada, aby ste počas liečby používali očné kvapky nazývané *umelé slzy bez obsahu konzervačných látok* aspoň 4-krát denne na zvlhčenie a lubrikáciu („premastenie“) očí. Je potrebné, aby ste si ich aplikovali podľa jeho pokynov.

Ak spozorujete zmeny videnia, váš lekár môže pozastaviť liečbu BLENREPOM, alebo upraviť dávku, alebo vás požiada, aby ste navštívili očného špecialistu. Váš lekár sa môže rozhodnúť ukončiť liečbu BLENREPOM.

➔ Ak máte rozmazané videnie alebo iné problémy s očami, **kontaktujte svojho lekára.**

Nezvyčajná tvorba krvných podliatin a krvácanie

BLENREP môže znížiť počet krvných buniek nazývaných *krvné doštičky*, ktoré sa podieľajú na zrážaní krvi.

Príznaky nízkeho počtu krvných doštičiek (*trombocytopénia*) zahŕňajú:

- nezvyčajnú tvorbu krvných podliatin (modrín),
- krvácanie po odbere krvi, ktoré trvá dlhšie ako zvyčajne,
- krvácanie z nosa alebo z ďasien alebo závažnejšie krvácanie.

Váš lekár vás požiada, aby ste si dali urobiť krvné vyšetrenie pred začiatkom liečby a v pravidelných intervaloch počas liečby BLENREPOM, aby skontroloval, či je váš počet krvných doštičiek v norme.

➔ Ak sa u vás objaví nezvyčajné krvácanie alebo tvorba krvných podliatin, alebo akékoľvek príznaky, ktoré vás znepokojujú, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Reakcie súvisiace s infúziou

BLENREP sa podáva infúziou (po kvapkách) do žily. U niektorých ľudí, ktorí dostávajú infúzie, sa vyskytnú *reakcie súvisiace s infúziou*.

➔ Pozri „Reakcie súvisiace s infúziou“ v časti 4.

Ak sa u vás vyskytla reakcia pri predchádzajúcej infúzii BLENREPU alebo akéhokoľvek iného lieku:

➔ **povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre predtým, ako dostanete ďalšiu infúziu.**

Problémy s pľúcami (pneumonitída)

U niektorých ľudí, ktorí dostávali BLENREP, sa vyskytol závažný a život ohrozujúci zápal pľúc.

Možné príznaky zápalu pľúc zahŕňajú:

- dýchavičnosť
- bolesť na hrudi
- novovzniknutý kašeľ alebo zhoršenie kašľa

Ak máte tieto príznaky, váš lekár môže rozhodnúť o prerušení alebo ukončení liečby BLENREPOM.

➔ Ak sa u vás objavia akékoľvek problémy s pľúcami alebo príznaky súvisiace s dýchaním, ktoré vás znepokojujú, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Deti a dospievajúci

Tento liek nie je určený na použitie u detí alebo dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a BLENREP

- ➔ Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Tehotenstvo a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť:

- ➔ **povedzte to svojmu lekárovi** predtým, ako vám bude podaný tento liek.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť:

- Váš lekár vás požiada, aby ste si urobili tehotenský test pred začiatkom liečby BLENREPOM.
- Musíte používať účinnú **antikoncepciu** počas liečby a počas 4 mesiacov po poslednej dávke BLENREPU.

Ženám, ktoré majú byť liečené týmto liekom a ktoré v budúcnosti chcú mať deti, sa odporúča, aby sa poradili s odborníkom na plodnosť a zvážili možnosť zmrazenia vajíčok/embryí pred liečbou.

Ak ste muž, ktorý môže splodiť dieťa:

- Musíte používať účinnú **antikoncepciu** počas liečby a počas 6 mesiacov po poslednej dávke BLENREPU.

Mužom, ktorí majú byť liečení týmto liekom, sa odporúča, aby si dali zmraziť a uskladniť vzorky spermií pred liečbou.

Dojčenie

Nesmiete dojčiť počas liečby a počas 3 mesiacov po poslednej dávke BLENREPU.

Nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka. Porozprávajte sa o tom so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

BLENREP môže spôsobiť problémy so zrakom, ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

- ➔ **Neved'te vozidlá ani neobsluhujte stroje**, pokiaľ si nie ste istý, že váš zrak nie je ovplyvnený. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom.

BLENREP obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na 100 mg dávku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa BLENREP podáva

Váš lekár stanoví správnu dávku BLENREPU. Dávka sa vypočíta podľa vašej telesnej hmotnosti.

Odporúčaná dávka je 2,5 mg BLENREPU na kilogram telesnej hmotnosti. Bude vám ju podávať váš lekár alebo zdravotná sestra kvapkaním do žily (*vnútrožilovou infúziou*) raz za tri týždne.

Je potrebné, aby ste si pred infúziou aplikovali lubrikačné a zvlhčujúce očné kvapky (umelé slzy bez obsahu konzervačných látok). V používaní očných kvapiek 4-krát denne musíte pokračovať počas celej liečby BLENREPOM.

Ak dostanete viac BLENREPU, ako máte

Tento liek vám bude podávať váš lekár alebo zdravotná sestra. Je nepravdepodobné, že by ste dostali priveľké množstvo (nadmernú dávku), ale v takomto prípade by u vás lekár sledoval prípadný výskyt vedľajších účinkov.

Ak vynecháte dávku BLENREPU

Je veľmi dôležité, aby ste prišli na všetky plánované návštevy, aby sa zaistilo, že vaša liečba bude fungovať. Ak vynecháte plánovanú návštevu, čo najskôr si dohodnite náhradný termín.

- ➔ Čo najskôr kontaktujte svojho lekára alebo nemocnicu, aby ste si dohodli náhradný termín vašej návštevy.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Reakcie súvisiace s infúziou

U niektorých ľudí, ktorí dostávajú infúziu, sa môžu vyskytnúť reakcie podobné alergickým reakciám. Tieto reakcie sa zvyčajne objavujú v priebehu niekoľkých minút alebo hodín, ale môžu sa objaviť až do 24 hodín po podaní infúzie.

Príznaky zahŕňajú:

- návaly tepla
- triašku
- horúčku
- dýchacie ťažkosti
- rýchly tlkot srdca
- pokles krvného tlaku

- ➔ Ak si myslíte, že možno máte takúto reakciu, **ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.**

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- problémy s očami, ktoré zahŕňajú poruchu očnej rohovky (*keratopatiu*), rozmazané videnie a syndróm suchého oka

- ➔ **Prečítajte si informácie** pod „Problémy s očami“ v časti 2 tejto písomnej informácie.

- nízky počet typu krvných buniek nazývaných krvné doštičky, ktoré sa podieľajú na zrážaní krvi (*trombocytopénia*), čo spôsobuje nezvyčajnú tvorbu krvných podliatin a krvácanie

- ➔ **Prečítajte si informácie** pod „Nezvyčajná tvorba krvných podliatin a krvácanie“ v časti 2 tejto písomnej informácie.

- infekcia pľúc (*pneumónia*)
- horúčka
- nízky počet červených krviniek, ktoré prenášajú kyslík v krvi (*anémia*), čo spôsobuje slabosť a únavu
- nízky počet bielych krviniek v krvi (*lymfopénia*, *leukopénia*, *neutropénia*)
- abnormálne (mimo normy) hladiny enzýmov (*aspartátaminotransferáza*, *gamaglutamyltransferáza*) v krvi, čo poukazuje na problémy s pečeňou

- pocit na vracanie (*nauzea*)
- únava (vyčerpanosť)
- hnačka

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- nachladnutie alebo príznaky podobné nachladnutiu, napríklad kašeľ, vodnatý výtok z nosa alebo bolesť hrdla
- vracanie
- abnormálne (mimo normy) hladiny kreatínfosfokinázy
- citlivosť na svetlo (*fotofóbia*)
- podráždenie oka
- penivý, spenený moč alebo moč s bublinkami, čo poukazuje na vysoké hladiny bielkoviny vo vašom moči (*albuminúria*)

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- postihnutie očí, pravdepodobne spojené s infekciou (*ulcerózna a infekčná keratitída*)

Neznáme: častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov

- zápal pľúc (*pneumonitída*)
- znížená citlivosť očnej rohovky (*hypoestézia rohovky*)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obraťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať BLENREP

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a na škatulke po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo BLENREP obsahuje

Liečivo je belantamab-mafodotín. Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 100 mg belantamab-mafodotínu. Po rekonštitúcii obsahuje roztok 50 mg belantamab-mafodotínu na 1 ml.

Ďalšie zložky sú citrónan sodný, kyselina citrónová, dihydrát trehalózy, edetan disodný a polysorbát 80 (pozri „BLENREP obsahuje sodík“ v časti 2).

Ako vyzerá BLENREP a obsah balenia

BLENREP sa dodáva vo forme bieleho až žltého prášku v sklenenej injekčnej liekovke s gumovou zátkou a plastovým odstrániteľným viečkom. Každá škatulka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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**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

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline 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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}> <{mesiac RRRR}>.

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Podrobné pokyny na použitie a zaobchádzanie, rekonštitúciu a podanie

Do zdravotného záznamu pacienta sa má zrozumiteľne zaznamenať obchodný názov a číslo šarže podaného lieku.

Príprava infúzneho roztoku

BLNREP je cytotoxický protinádorový liek. Majú sa dodržiavať postupy na správne zaobchádzanie s cytotoxickými látkami. Počas rekonštitúcie a riedenia roztoku používajte aseptickú techniku.

Odporúčaná dávka BLNREPU je 2,5 mg/kg a podáva sa intravenóznou infúziou raz za 3 týždne.

Vypočítajte dávku (mg), celkový objem (ml) potrebného roztoku a počet potrebných injekčných liekoviek na základe aktuálnej telesnej hmotnosti pacienta (kg).

Rekonštitúcia

1. Vyberte injekčnú liekovku (injekčné liekovky) s BLNREPOM z chladničky a nechajte ju (ich) postáť približne 10 minút, aby dosiahla (dosiahli) izbovú teplotu.
2. Rekonštituuje obsah každej injekčnej liekovky pridaním 2 ml vody na injekcie, aby sa dosiahla koncentrácia 50 mg/ml. Injekčnou liekovkou jemne krúžite, aby sa prášok ľahšie rozpustil. Injekčnou liekovkou netraste.
3. Zrakom skontrolujte, či rekonštituovaný roztok neobsahuje tuhé častice a nemá zmenenú farbu. Rekonštituovaný roztok má mať vzhľad čírej až opalescencnej, bezfarebnej až žltej až hnedej tekutiny. Injekčnú liekovku s rekonštituovaným roztokom zlikvidujte, ak v ňom spozorujete cudzorodé tuhé častice iné než priesvitné až biele bielkovinové častice.

Pokyny na riedenie roztoku na intravenózne použitie

1. Odoberte potrebný objem vypočítanej dávky z každej injekčnej liekovky.
2. Pridajte potrebné množstvo BLNREPU do infúzneho vaku obsahujúceho 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Premiešajte nariedený roztok jemným prevrátením vaku. Konečná koncentrácia nariedeného roztoku má byť medzi 0,2 mg/ml až 2 mg/ml. INFÚZNYM VAKOM NETRASTE.
3. Zlikvidujte všetok nepoužitý rekonštituovaný roztok BLNREPU, ktorý zostal v injekčnej liekovke.

Ak sa nariedený roztok nepoužije ihneď, pred podaním sa môže uchovávať v chladničke (2 °C až 8 °C) najviac 24 hodín. Ak sa nariedený roztok uchováva v chladničke, pred podaním ho nechajte dosiahnuť izbovú teplotu. Nariedený infúzny roztok sa môže uchovávať pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C) najviac 6 hodín (vrátane času podávania infúzie).

Pokyny na podávanie

1. Podávajte nariedený roztok intravenóznou infúziou počas minimálne 30 minút pomocou infúznej súpravy vyrobenej z polyvinylchloridu alebo polyolefinu.
2. Filtrácia nariedeného roztoku nie je potrebná. Ak sa však nariedený roztok filtruje, odporúča sa filter na báze polyétersulfónu (PES).

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK
ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCII**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR, (PSURs)) pre belantamab-mafodotín dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o zmenách v subbazálnom nervovom plexe rohovky a o znížení citlivosti rohovky z literatúry, spontánnych hlásení zahŕňajúcich zjavnú časovú súvislosť a súvislosť s dávkou, pozitívny de-challenge (vymiznutie nežiaduceho účinku po vysadení lieku) a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku PRAC raportér považuje príčinnú súvislosť medzi belantamab-mafodotínom a zmenami v subbazálnom nervovom plexe rohovky a zníženou citlivosťou rohovky za prinajmenšom odôvodnenú možnosť. PRAC raportér dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce belantamab-mafodotín sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre belantamab-mafodotín je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) belantamab-mafodotín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).