

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Blenrep 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Blenrep 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Belantamab mafodotin je konjugat protitelesa in zdravila. Vsebuje belantamab, afukozilirano humanizirano monoklonsko protiteleso IgG1k, specifično za B-celični maturacijski antigen (BCMA - B cell maturation antigen), pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNK v liniji sesalskih celic (jajčnik kitajskega hrčka), konjugirano z maleimidokaproil monometil avristatinom F (mcMMAF).

Blenrep 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala s praškom vsebuje 70 mg belantamab mafodotina.

Po rekonstituciji z 1,4 ml vode za injekcije 1 ml raztopine vsebuje 50 mg belantamab mafodotina.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala rekonstituirane raztopine vsebuje 0,28 mg polisorbata 80 na 1,4 ml raztopine za uporabo.

Blenrep 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala s praškom vsebuje 100 mg belantamab mafodotina.

Po rekonstituciji z 2 ml vode za injekcije 1 ml raztopine vsebuje 50 mg belantamab mafodotina.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala rekonstituirane raztopine vsebuje 0,4 mg polisorbata 80 na 2 ml raztopine za uporabo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

liofiliziran bel do rumen prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Blenrep je indicirano za zdravljenje relapsa ali diseminiranega plazmocitoma, odpornega na zdravljenje, pri odraslih bolnikih:

- v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom pri bolnikih, ki so prejeli vsaj eno predhodno terapijo; in

- v kombinaciji z pomalidomidom in deksametazonom pri bolnikih, ki so prejeli vsaj eno predhodno terapijo, vključno z lenalidomidom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Blenrep morajo začeti in nadzorovati zdravniki, izkušeni na področju zdravljenja diseminiranega plazmocitoma.

Priporočena podporna oskrba

Bolniki morajo opraviti oftalmološki pregled (vključno z ostrino vida in pregledom s špranjsko svetilko), ki ga opravi specialist oftalmolog pred vsakim od prvih 4 odmerkov zdravljenja z zdravilom Blenrep in nato, kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Zdravilo Blenrep je treba dajati glede na priporočeno shemo do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Zdravilo Blenrep se daje v kombinaciji z drugimi zdraviljenji (glejte preglednico 1). Za druga zdravila, ki se dajejo skupaj z zdravilom Blenrep, glejte poglavje 5.1 in ustrezen veljaven Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Preglednica 1: Priporočena shema začetnega odmerka za zdravilo Blenrep v kombinaciji z drugimi zdraviljenji

Kombinirani režim dajanja	Priporočena shema začetnega odmerka
Z bortezomibom in deksametazonom (BVd) ^a (trajanje cikla = 3 tedni)	2,5 mg/kg, ki se da enkrat na vsake 3 tedne
S pomalidomidom in deksametazonom (BPd) (trajanje cikla = 4 tedni)	Cikel 1: 2,5 mg/kg, ki se da enkrat Cikel 2 in naprej: 1,9 mg/kg, ki se da enkrat na vsake 4 tedne

^a Bortezomib in deksametazon se dajeta prvih 8 ciklov.

Če se načrtovani odmerek zdravila Blenrep izpusti iz drugih razlogov, ne zaradi neželenih učinkov, je priporočljivo, da se odmerjanje zdravila Blenrep nadaljuje z začetkom naslednjega načrtovanega cikla zdravljenja.

Če se načrtovani odmerek zdravila Blenrep izpusti zaradi neželenih učinkov, je priporočljivo, da se odmerjanje zdravila Blenrep nadaljuje z začetkom naslednjega načrtovanega cikla zdravljenja po prenehanju neželenih učinkov (glejte preglednico 3).

Prilagoditve odmerka

Prilagoditve odmerka so potrebne pri skoraj vseh bolnikih za obvladovanje varnosti in prenašanja. Stopnje zmanjšanja odmerka zdravila Blenrep so navedene v preglednici 2. Priporočene prilagoditve za obvladovanje neželenih učinkov so navedene v preglednici 3.

Preglednica 2: Režim zmanjšanja odmerka zdravila Blenrep

	Kombinacija z bortezumibom in deksametazonom	Kombinacija s pomalidomidom in deksametazonom
Priporočeni režim začetnega odmerka	2,5 mg/kg na vsake 3 tedne	2,5 mg/kg enkrat v 1. ciklu, nato 1,9 mg/kg na vsake 4 tedne, z začetkom v 2. ciklu
Zmanjšanje odmerka stopnja 1	1,9 mg/kg na vsake 3 tedne	1,9 mg/kg na vsakih 8 tednov
Zmanjšanje odmerka stopnja 2	NA ^a	1,4 mg/kg na vsakih 8 tednov

NA = Ni na voljo.

^a Ni zmanjšanja odmerka stopnje 2.

Očesni neželeni učinki

Stopnje očesnih neželenih učinkov so bile ocenjene na podlagi ugotovitev oftalmoloških pregledov, ki vključujejo kombinacijo rezultatov pregledov roženice in najboljše korigirane ostrine vida (BCVA - best corrected visual acuity). Pred določitvijo odmerka zdravila Blenrep mora lečeči zdravnik pregledati rezultate oftalmološkega pregleda pri bolniku.

Rezultate pregleda roženice lahko spremljajo spremembe BCVA ali pa tudi ne. Resnost očesnih neželenih učinkov je definirana s huje prizadetim očesom, kajti obe očesi morda nista vedno prizadeti v enaki meri. Pomembno je, da zdravniki upoštevajo ne samo rezultate pregleda roženice, ampak tudi spremembe ostrine vida in poročane simptome, saj ti odražajo zakasnitve in zmanjšanje odmerka.

Po zmanjšanju odmerka zaradi očesnih neželenih učinkov se ne sme ponovno povečati odmerka. Ponovno povečanje odmerka zaradi ne-očesnih neželenih učinkov mora temeljiti na klinični presoji, če je to potrebno.

Preglednica 3: Priporočene prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov

Neželeni učinek	Resnost^a	Priporočene prilagoditve odmerka
Očesni neželeni učinki ^b (glejte poglavje 4.4)	Blaga (Stopnja 1) <i>Ugotovitve pregleda roženice</i> Blaga povrhnja pikčasta keratopatija s poslabšanjem od izhodišča, z ali brez simptomov. <i>Sprememba BCVA</i> Zmanjšanje ostrine vida po Snellenovem ekvivalentu za 1 vrstico v primerjavi z izhodiščem.	Zdravljenje je treba nadaljevati s trenutnim odmerkom.

Neželeni učinek	Resnost ^a	Priporočene prilagoditve odmerka
	<p>Zmerna (Stopnja 2)</p> <p><i>Ugotovitve pregleda roženice</i></p> <p>Zmerna povrhnja pikčasta keratopatija, neenakomerni, mikrocistam podobnimi depoziti, periferna subepitelijska zameglitev ali nova periferna motnost strome</p> <p><i>Sprememba BCVA</i></p> <p>Zmanjšanje za 2 vrstici v primerjavi z izhodiščem (in Snellenov ekvivalent ostrine vida ni slabši od 20/200).</p> <p>ali</p> <p>Huda (Stopnja 3)</p> <p><i>Ugotovitve pregleda roženice</i></p> <p>Huda povrhnja pikčasta keratopatija, neenakomerni, mikrocistam podobnimi depoziti, ki vključuje centralno roženico, centralna subepitelijska zameglitev ali nova centralna motnost strome.</p> <p><i>Sprememba BCVA</i></p> <p>Zmanjšanje za 3 vrstice ali več v primerjavi z izhodiščem (in Snellenov ekvivalent ostrine vida ni slabši od 20/200).</p>	<p>Prekinite zdravljenje do izboljšanja tako rezultatov pregleda roženice, kot tudi BCVA na blago resnost ali bolje. Ponovno začnite zdravljenje z zmanjšanim odmerkom stopnje 1 po preglednici 2. Če opazite toksičnost glede BPd pred odmernim ciklom 2, zmanjšajte odmerek zdravila Blenrep na 1,9 mg/kg na vsake 4 tedne v ciklu 2 in vseh naslednjih ciklih.</p>

Neželeni učinek	Resnost ^a	Priporočene prilagoditve odmerka
	<p>Roženični epiteljski defekt, kot so razjede roženice ali sprememba BCVA na slabše kot 20/200 (Stopnja 4)</p> <p><i>Ugotovitve pregleda roženice</i></p> <p>Roženični epiteljski defekt, kot so razjede roženice.^b</p> <p><i>Spremembe BCVA</i></p> <p>Zmanjšanje Snellenovega ekvivalenta ostrine vida na slabše kot 20/200</p>	<p>Prekinite zdravljenje do izboljšanja tako rezultatov pregleda roženice, kot tudi BCVA na blago resnost ali bolje. Ponovno začnite zdravljenje z zmanjšanim odmerkom stopnje 1 zaradi BVd in stopnje 2 zaradi BPd po preglednici 2, če je primerno.</p> <p>Pri simptomih, ki se slabšajo in so neodzivni na ustrezno zdravljenje, razmislite o trajni ukinitvi zdravljenja.</p>
<p>Trombocitopenija^c (glejte poglavje 4.4)</p>	<p>Stopnja 3</p>	<p>Brez krvavitev:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pri bolnikih z odmerkom 2,5 mg/kg zmanjšajte odmerek zdravila Blenrep na 1,9 mg/kg. Pri BVd lahko po potrebi razmislite o vrnitvi na prejšnji odmerek, če je primerno, ko se trombocitopenija izboljša na stopnjo 2 ali bolje. • Pri bolnikih z odmerkom 1,9 mg/kg ali manj nadaljujte z enakim odmerkom. <p>S krvavitvami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prekinite zdravljenje z zdravilom Blenrep do izboljšanja na stopnjo 2 ali bolje. Pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 2,5 mg/kg, zmanjšajte odmerek zdravila Blenrep na 1,9 mg/kg. Pri bolnikih z odmerkom 1,9 mg/kg ali manj nadaljujte z enakim odmerkom. <p>Razmislite o dodatnem podpornem zdravljenju (npr. transfuziji), kot je klinično indicirano in skladno z lokalno prakso.</p>
	<p>Stopnja 4</p>	<p>Prekinite odmerjanje. Razmislite o ponovni uvedbi zdravljenja, če pride do izboljšanja na stopnjo 3 ali bolje, in le, če ni aktivnih krvavitev v času ponovnega začetka zdravljenja. Pri bolnikih, ki so predhodno prejeli odmerek 2,5 mg/kg, nadaljujte z odmerkom zdravila Blenrep 1,9 mg/kg. Pri bolnikih z odmerkom</p>

Neželeni učinek	Resnost ^a	Priporočene prilagoditve odmerka
		1,9 mg/kg ali manj nadaljujte z enakim odmerkom.
Z infundiranjem povezane reakcije (glejte poglavje 4.4)	Stopnja 2	Prekinite infundiranje in uvedite podporno zdravljenje. Ko se simptomi izboljšajo na stopnjo 1 ali bolje, nadaljujte z zmanjšano hitrostjo infundiranja za vsaj 50 % in morda razmislite o premedikaciji.
	Stopnja 3	Prekinite infundiranje in uvedite podporno zdravljenje. Ko se simptomi izboljšajo, nadaljujte z infundiranjem z zmanjšano hitrostjo infundiranja. Pri prihodnjih infundiranjih razmislite o premedikaciji.
	Stopnja 4	Trajno ukinite zdravljenje z zdravilom Blenrep. <ul style="list-style-type: none"> V primeru pojava anafilaktične ali življenje ogrožajoče infuzijske reakcije trajno ukinite infundiranje in uvedite primerno urgentno oskrbo.
Pnevmonitis (glejte poglavje 4.8)	Stopnja ≥ 3	Trajno ukinite zdravljenje z zdravilom Blenrep.
Drugi neželeni učinki (glejte poglavje 4.8)	Stopnja 3	Prekinite zdravljenje z zdravilom Blenrep do izboljšanja na stopnjo 1 ali bolje. Pri bolnikih, ki so predhodno prejeli odmerek 2,5 mg/kg, nadaljujte z odmerkom 1,9 mg/kg. Pri bolnikih z odmerkom 1,9 mg/kg ali manj nadaljujte z enakim odmerkom.
	Stopnja 4	Razmislite o trajni ukinitvi zdravljenja z zdravilom Blenrep. Če nadaljujete z zdravljenjem, prekinite zdravljenje z zdravilom Blenrep do izboljšanja na stopnjo 1 ali bolje. Pri bolnikih, ki so predhodno prejeli odmerek 2,5 mg/kg, ponovno začnite z odmerkom 1,9 mg/kg. Pri bolnikih z odmerkom 1,9 mg/kg ali manj nadaljujte z enakim odmerkom.

BCVA = najboljše korigirane ostrine vida; BPd = zdravilo Blenrep s pomalidomidom in deksametazonom; BVd = zdravilo Blenrep z bortezomibom in deksametazonom.

- ^a Stopnje ne-očesnih neželenih učinkov so bile osnovane glede na CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Nacionalnega onkološkega inštituta (National Cancer Institute).
- ^b Roženični defekt lahko povzroči razjede roženice. Te je treba nemudoma zdraviti kot je klinično indicirano s strani specialista oftalmologa. Razjeda roženice po definiciji pomeni defekt epitelija s spremljajočo infiltracijo strome.
- ^c Če se smatra, da je trombocitopenija povezana z boleznijo, je ne spremljajo krvavitve in se s transfuzijo izboljša na $>25 \times 10^9/L$ trombocitov, se lahko razmisli o nadaljevanju zdravljenja s trenutnim odmerkom.

Posebne populacije

Starejši

Bolnikom, starim 65 let in več, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago (eGFR 60 – 89 ml/min), zmerno (eGFR 30 - 59 ml/min), hudo okvaro ledvic (eGFR < 30 ml/min, brez dialize) ali okvaro ledvic v končnem stadiju (eGFR < 15 ml/min z dializo) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter (skupni bilirubin nad zgornjo mejo normale [ZMN] do $\leq 1,5 \times ZMN$ in katera koli aspartat-transaminaza [AST] ali skupni bilirubin $\leq ZMN$ z $AST > ZMN$) odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (skupni bilirubin večji kot $1,5 \times ZMN$ do $\leq 3,0 \times ZMN$ in katera koli vrednost AST) ali pri bolnikih z hudo okvaro jeter (skupni bilirubin večji kot $3,0 \times ZMN$ in katera koli vrednost AST) so podatki omejeni in priporočil za odmerjanje ni mogoče dati. Zdravilo Blenrep se lahko uporablja samo pri tistih bolnikih, kjer so možne koristi večje od možnih tveganj (glejte poglavje 5.2).

Telesna masa

Zdravilo BLENREP se odmerja na osnovi telesne mase ob izhodišču in je bilo preučeno pri bolnikih s telesno maso 37 do 170 kg (glejte poglavje 5.2). Pri spremembah telesne mase za $> 10 \%$ med zdravljenjem odmerek ponovno izračunajte glede na trenutno telesno maso v času odmerjanja.

Pediatrična populacija

Zdravilo Blenrep ni primerno za zdravljenje ponovitve (relapsa) ali diseminiranega plazmocitoma, odpornega na zdravljenje, pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

Zdravilo Blenrep je samo za intravensko infundiranje in se daje z intravensko infuzijsko črpalko z uporabo infuzijskega seta iz polivinilklorida ali poliolefina približno 30 minut. V primeru z infundiranjem povezane reakcije (IRR - infusion-related reaction) se lahko čas dajanja podaljša nad 30 minut, s tem da skupni čas uporabe, vključno s pripravo in dajanjem odmerka, ne preseže dovoljenega 6 urnega trajanja.

Zdravila Blenrep se ne sme dajati kot hitra intravenska infuzija ali bolusna injekcija.

Zdravilo Blenrep je treba pred uporabo razredčiti.

Filtracija razredčene raztopine ni potrebna. Če pa se razredčena raztopina filtrira, je priporočljiv $0,2 \mu m$ ali $0,22 \mu m$ filter na osnovi polietersulfona (PES). Za navodila glede redčenja, previdnostnih ukrepov pred pripravo ali dajanjem zdravila, ravnanja z vialami in njihovega odstranjevanja, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Očesni neželeni učinki

Med uporabo zdravila Blenrep so poročali o očesnih neželenih učinkih (npr. zamegljen vid, suhe oči, draženje oči in fotofobija). Najpogosteje poročane ugotovitve pri pregledu roženice vključujejo povrhnjo pikčasto keratopatijo, mikrocistam podobne epitelijske spremembe in zameglitev, z ali brez sprememb ostrine vida ali simptomov. Klinično pomembne spremembe ostrine vida so lahko povezane z začasnimi težavami pri vožnji ali upravljanju strojev (glejte poglavji 4.7 in 4.8). Bolnikom je treba svetovati, naj se začasno izogibajo aktivnostim, kot sta vožnja ali upravljanje strojev, če se pojavijo simptomi motnje vida (glejte poglavje 4.7) in naj nemudoma poročajo o katerih koli spremembah vida. Priporočljivo je redno oftalmološko spremljanje.

Zdravniki naj tudi spodbujajo bolnike, da jih obvestijo o katerih koli drugih očesnih simptomih. Oftalmološke preglede, vključno z oceno ostrine vida in pregled s špranjsko svetilko, je treba opraviti pred vsakim od prvih 4 odmerkov zdravila Blenrep ter med zdravljenjem, kot je klinično indicirano.

Bolnikom je treba svetovati, naj med zdravljenjem vsaj 4-krat na dan uporabljajo umetne solze brez konzervansov. Bolniki se morajo do konca zdravljenja izogibati uporabi kontaktnih leč. Zaščitne kontaktne leče se lahko uporabljajo po navodilih oftalmologa.

Bolniki z ugotovitvami pregleda roženice (keratopatije, kot so povrhnja pikčasta keratopatija ali mikrocistam podobni depoziti) z ali brez sprememb ostrine vida morda potrebujejo prilagoditev odmerka (zakasnitev in/ali zmanjšanje) ali prekinitev zdravljenja glede na resnost rezultatov (glejte preglednico 3).

Poročali so o primerih sprememb v subbazalnem živčnem pleksusu roženice (npr. fragmentacija in izguba živčnih vlaken), ki se kaže v hipoesteziji roženice, in primerih razjede roženice (ulcerativni in infektivni keratitis) (glejte poglavje 4.8). Te mora nemudoma in kot je klinično indicirano zdraviti specialist oftalmolog. Zdravljenje z zdravilom Blenrep je treba prekiniti, dokler se razjede roženice ne pozdravijo (glejte preglednico 3).

Trombocitopenija

Pri uporabi zdravila Blenrep so poročali o trombocitopeničnih dogodkih (trombocitopenija in zmanjšano število trombocitov). Trombocitopenija lahko povzroči resne krvavitve, vključno z gastrointestinalnimi in intrakranialnimi krvavitvami (glejte poglavje 4.8).

Med zdravljenjem je treba pogosto spremljati celotno krvno sliko, vključno z diferencialno krvno sliko in s številom trombocitov. Bolniki, ki se jim pojavi trombocitopenija 3. ali 4. stopnje, ali bolniki, ki sočasno prejemajo antikoagulantna zdravila, lahko potrebujejo pogostejše spremljanje in jih je morda treba zdraviti z zakasnitvijo ali zmanjšanjem odmerka (glejte preglednico 3). Zagotoviti je treba podporno zdravljenje (npr. transfuzije trombocitov) v skladu s standardno medicinsko prakso.

Z infundiranjem povezane reakcije

Med uporabo zdravila Blenrep so poročali o reakcijah, povezanih z infundiranjem (IRR - infusion-related reactions). Večina IRR je bila od 1. do 2. stopnje in so minile v istem dnevu (glejte poglavje 4.8). Če se med uporabo pojavi z infundiranjem povezana reakcija 2. ali višje stopnje, zmanjšajte

hitrost infundiranja ali ustavite infundiranje, odvisno od izrazitosti simptomov. Uvedite ustrezno zdravljenje in ponovno začnite infundiranje z manjšo hitrostjo, če je bolnikovo stanje stabilno. Če se pojavi IRR 2. ali višje stopnje, pred naslednjimi infundiranjem razmislite o premedikaciji (glejte preglednico 3).

Pnevmonitis

Pri uporabi zdravila BLENREP so bili opaženi primeri pnevmonitisa, vključno s smrtnimi dogodki. Za izključitev možnega pnevmonitisa je potrebna ocena bolnikov z novimi nepojasnjenimi ali s poslabšanimi obstoječimi pljučnimi simptomi (npr. kašelj, dispneja). V primeru suma ali potrditve pnevmonitisa 3. ali višje stopnje je priporočljivo uporabo zdravila Blenrep prekiniti in začeti z ustreznim zdravljenjem.

Reaktivacija virusa hepatitisa B

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili, usmerjenimi proti celicam B, vključno z zdravilom Blenrep, se lahko pojavi reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV), in v nekaterih primerih vodi do fulminantnega hepatitisa, odpovedi jeter in smrti. Bolnike z dokazano pozitivno HBV serologijo je treba spremljati glede kliničnih in laboratorijskih znakov reaktivacije HBV skladno s kliničnimi smernicami. Pri bolnikih, ki razvijejo reaktivacijo HBV med zdravljenjem z zdravilom Blenrep, je treba zdravljenje z zdravilom Blenrep prekiniti in bolnike zdraviti glede na klinične smernice.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Polisorbat 80

To zdravilo vsebuje polisorbat 80 (E433), ki lahko povzroči alergijske reakcije. Ena 70 mg viala vsebuje 0,28 mg polisorbata 80 (E433) v 1,4 ml pripravljene rekonstituirane raztopine in ena 100 mg viala vsebuje 0,4 mg polisorbata 80 (E433) v 2 ml pripravljene rekonstituirane raztopine.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Na podlagi *in vitro* in kliničnih podatkov, ki so na voljo, je tveganje za farmakokinetična ali farmakodinamična medsebojna delovanja z belantamab mafodotinom majhno. Klinične farmakokinetične ocene belantamab mafodotina v kombinaciji z bortezumibom, lenalidomidom, pomalidomidom in/ali deksametazonom niso pokazale klinično pomembnih medsebojnih delovanj med belantamab mafodotinom in temi zdravili z majhnimi molekulami.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah in moških

Ženske

Pri ženskah v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Blenrep preveriti, ali so noseče. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Blenrep in še vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Moški

Moški s partnerkami v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Blenrep in še vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

O uporabi belantamab mafodotina pri nosečnicah ni podatkov. Zaradi mehanizma delovanja citotoksične sestavine monometil avristatina F (MMAF) lahko pri nosečnici uporabljeni belantamab mafodotin škoduje zarodku in plodu (glejte poglavje 5.3). Znano je, da humani imunoglobulin G (IgG) prehaja skozi placento, zato je mogoče, da belantamab mafodotin preide od matere v razvijajoči se plod.

Zdravila Blenrep med nosečnostjo ni priporočljivo uporabljati, razen če korist za mater odtehta možna tveganja za plod. Če noseča ženska potrebuje zdravljenje, ji je treba jasno predstaviti možna tveganja za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se belantamab mafodotin pri človeku izloča v materino mleko. Imunoglobulin G (IgG) je pri človeku v majhni količini prisoten v materinem mleku. Ker je belantamab mafodotin humanizirano monoklonsko protitelo IgG in upošteva mehanizem njegovega delovanja, bi lahko povzročil resne neželene učinke pri dojenih novorojenčkih in otrocih.

Zdravila Blenrep se ne sme uporabljati med dojenjem in dojenju se je treba izogibati še vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Blenrep.

Plodnost

Na podlagi izsledkov pri živalih in mehanizma delovanja lahko belantamab mafodotin pri ženskah in moških v reproduktivnem obdobju prizadene plodnost (glejte poglavje 5.3).

Zato morajo ženske v rodni dobi in moški, ki se zdravijo z zdravilom Blenrep in ki v prihodnje želijo otroke, pred zdravljenjem opraviti svetovanje o možnosti ohranjanja plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Blenrep ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Bolnikom je treba svetovati, naj bodo med jemanjem zdravila Blenrep previdni pri vožnji in upravljanju strojev, kajti zdravilo Blenrep lahko vpliva na bolnikov vid ter vpliva na njihovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi vpliva na ostrino vida in drugih očesnih neželenih učinkov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročani neželeni učinki (katere koli stopnje) so bili ugotovitve pri pregledu roženice (vključno s keratopatijo) (84 %), zmanjšana ostrina vida (81 %), trombocitopenija (62 %), zamegljen vid (52 %), suhe oči (36 %), občutek tujka v očesu (32 %), fotofobija (30 %), draženje očesa (28 %), nevtropenija (27 %), anemija (23 %), driska (23 %), nevropatije (23 %) in bolečina v očesu (21 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki (katere koli stopnje) so bili pljučnica (9 %), zvišana telesna temperatura (4 %), COVID-19 (3 %), pljučnica zaradi COVID-19 (3 %), in trombocitopenija (2 %).

Delež preiskovancev s prekinitvijo zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bil 24 %. Najpogostejši neželeni učinki, ki so vodili do prekinitve zdravljenja, so bili očesni neželeni učinki (7 %).

Pogostnost zmanjšanja odmerka zaradi neželenih učinkov je bila 63 %. Najpogostejši neželeni učinki, ki so vodili do zmanjšanja odmerka, so bili očesni neželeni učinki (39 %), trombocitopenija (12 %), zmanjšano število trombocitov (6 %), nespečnost (5 %), periferna senzorična nevropatija (5 %), periferna nevropatija (5 %), nevtropenija (4 %), utrujenost (3 %) in zmanjšano število nevtrofilcev (2 %).

Pogostnost zakasnitve odmerka zaradi neželenih učinkov je bila 83 %. Najpogostejši neželeni učinki, ki so vodili do zakasnitve odmerka, so bili očesni neželeni učinki (67 %), trombocitopenija (16 %), COVID-19 (11 %), zmanjšano število trombocitov (8 %), nevtropenija (8 %), okužbe zgornjih dihal (7 %), pljučnica (7 %), driska (4 %), zvišana telesna temperatura (4 %), zmanjšano število nevtrofilcev (4 %), periferna senzorična nevropatija (4 %), bronhitis (3 %), pljučnica zaradi COVID-19 (3 %), katarakta (3 %), periferna nevropatija (3 %) in zvišanje alanin aminotransferaze (3 %).

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Pogostnost neželenih učinkov temelji na pogostnostih neželenih učinkov iz vseh vzrokov pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so bili izpostavljeni belantamab mafodotinu, pri katerih je po temeljiti oceni vzročna povezanost med zdravilom in neželenim učinkom vsaj razumno možna.

Varnost belantamab mafodotina je bila ocenjena pri več kot 7500 bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, vključno s 516 bolniki, ki so prejeli belantamab mafodotin v trojni kombinaciji kot del študij DREAMM-6 (odprta študija za raziskovanje odmerkov faze 1/2), DREAMM-7 in DREAMM-8, 312 bolnikov, ki so prejeli belantamab mafodotin kot monoterapijo v študijah DREAMM-2 in DREAMM-3 ter vključno z bolniki iz obdobja po prihodu zdravila na trg.

Neželeni učinki so navedeni v preglednici 4 po organskih sistemih in po pogostnosti.

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnosti so opredeljene kot:

zelo pogosti: $\geq 1/10$

pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

občasni: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

redki: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$

zelo redki: $< 1/10\ 000$

neznana pogostnost: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Preglednica 4: Neželeni učinki pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, zdravljenih z belantamab mafodotinom, v kliničnih preskušanjih in po prihodu zdravila na trg

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost	Pojavnost (%)	
			Katera koli stopnja	Stopnja 3-4
Infekcijske in parazitske bolezni	COVID-19	Zelo pogosti	18	3
	Okužbe zgornjih dihal	Zelo pogosti	15	<1
	Pljučnica	Zelo pogosti	13	7
	Okužba sečil	Pogosti	9	2
	Bronhitis	Pogosti	5	<1
	Pljučnica zaradi COVID-19	Pogosti	3	2
	Reaktivacija hepatitisa B	Občasni	<1	<1
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Trombocitopenija ^a	Zelo pogosti	62	47
	Nevtropenija ^b	Zelo pogosti	27	22
	Anemija	Zelo pogosti	23	12
	Limfopenija ^c	Zelo pogosti	10	7
	Levkopenija ^d	Pogosti	9	4
	Febrilna nevtropenija	Pogosti	1	1
Bolezni	Hipogamaglobulinemija	Pogosti	2	<1

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost	Pojavnost (%)	
			Katera koli stopnja	Stopnja 3-4
imunskega sistema				
Presnovne in prehranske motnje	Zmanjšan apetit	Pogosti	8	<1
Psihiatrične bolezni	Nespečnost	Zelo pogosti	13	1
Bolezni živčevja	Nevropatije ^e	Zelo pogosti	23	2
Očesne bolezni	Ugotovitve pregleda roženice (vključno s keratopatijo) ^{f,g}	Zelo pogosti	84	62
	Zmanjšana ostrina vida ^f	Zelo pogosti	81	50
	Zamegljen vid	Zelo pogosti	52	13
	Suhe oči	Zelo pogosti	36	5
	Občutek tujka v očesu	Zelo pogosti	32	2
	Fotofobija	Zelo pogosti	30	1
	Draženje očesa	Zelo pogosti	28	3
	Bolečina v očesu	Zelo pogosti	21	<1
	Katarakta	Zelo pogosti	13	4
	Okvara vida	Pogosti	8	5
	Povečano solzenje	Pogosti	5	<1
	Diplopija	Pogosti	3	<1
	Srbenje oči	Pogosti	2	<1
	Nelagodje v očesu	Pogosti	1	<1
	Razjeda roženice ^h	Pogosti	1	<1
Hipoestezija roženice	Neznana	-	-	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Kašelj	Zelo pogosti	11	<1
	Dispneja	Pogosti	9	1
	Pnevmonitis	Občasni	<1	<1
Bolezni prebavil	Driska	Zelo pogosti	23	2
	Navzea	Zelo pogosti	17	<1
	Zaprtje	Zelo pogosti	15	<1
	Bruhanje	Pogosti	7	<1
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zvišana aspartat aminotransferaza	Zelo pogosti	15	2
	Zvišana alanin aminotransferaza	Zelo pogosti	13	3
	Zvišana gamaglutamiltransferaza	Zelo pogosti	11	5
	Porto-sinusoidalna žilna bolezen ⁱ	Občasni	<1	<1
Bolezni kože in podkožja	Izpuščaj	Pogosti	4	<1
Bolezni mišično-skeletnega sistema	Artralgija	Zelo pogosti	11	<1
	Bolečina v hrbtu	Zelo pogosti	11	<1

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost	Pojavnost (%)	
			Katera koli stopnja	Stopnja 3-4
in vezivnega tkiva	Zvišana kreatin fosfokinaza	Pogosti	3	1
Bolezni sečil	Albuminurija ^j	Pogosti	3	<1
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Utrujenost	Zelo pogosti	19	3
	Zvišana telesna temperatura	Zelo pogosti	18	<1
	Astenija	Pogosti	6	1
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Z infundiranjem povezane reakcije ^k	Zelo pogosti	11	<1

^a Vključuje trombocitopenijo in zmanjšano število trombocitov.

^b Vključuje nevtropenijo in zmanjšano število nevtrofilcev.

^c Vključuje limfopenijo in zmanjšano število limfocitov.

^d Vključuje levkopenijo in zmanjšano število belih krvnih celic.

^e Vključuje periferno senzorično nevropatijo, periferno nevropatijo, nevralgijo, polinevropatijo, periferno motorično nevropatijo, izgubo senzornih čutov, periferno sensorimotorično nevropatijo.

^f Na osnovi rezultatov oftalmološkega pregleda.

^g Vključuje povrhnjo pikčasto keratopatijo, mikrocistam podobne epiteljske spremembe, pegast vrtinčasto obarvan vzorec, subepiteljska zameglitev, epiteljske okvare roženice in motnost strome z ali brez sprememb ostrine vida.

^h Vključuje infekcijski keratitis in ulcerozni keratitis.

ⁱ Znaki ali simptomi lahko vključujejo nenormalne teste delovanja jeter, portalno hipertenzijo, varice in ascites.

^j Vključuje albuminurijo, prisotnost albumina v urinu, povečano razmerje albumina/kreatinina v urinu in mikroalbuminurijo.

^k Vključuje neželene učinke, za katere je bilo ugotovljeno, da so povezani z infundiranjem. Infuzijske reakcije lahko vključujejo, vendar niso omejene samo nanje: zvišano telesno temperaturo, mrzlico, drisko, navzeo, astenijo, hipertenzijo, letargijo in tahikardijo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Očesni neželeni učinki

V združenih naborih podatkov iz 3 preskušanj z belantamab mafoditinom v kombinaciji z drugimi terapijami (n = 516), DREAMM-6 (odprta študija za raziskovanje odmerkov faze ½), DREAMM-7 in DREAMM-8, poročali so o očesnih dogodkih, ki so vključevali ugotovitve oftalmoloških pregledov in očesne neželene učinke. Najpogostejši neželeni učinki (> 25 %) so bili zmanjšana ostrina vida (90 %), ugotovitve pregleda roženice na podlagi rezultatov oftalmološkega pregleda (89 %), zamegljen vid (62 %), suhe oči (44 %), občutek tujka v očesu (40 %), fotofobija (37 %), draženje oči (35 %) in bolečina v očesu (27 %).

Ugotovitve pregleda roženice (keratopatije, kot sta povrhnja pikčasta keratopatija in mikrocistam podobni depoziti) so bile opisane na podlagi ugotovitev oftalmološkega pregleda kot stopnja 1 pri 5 %, stopnja 2 pri 14 %, stopnja 3 pri 59 % in stopnja 4 pri 12 % bolnikov. O primerih razjede roženice (ulcerozni in infekcijski keratitis) so poročali pri < 1 % bolnikov (n = 5). O vsaj eni ugotovitvi pri pregledu roženice ali z BCVA povezanem neželenem učinku (stopnje ≥ 2) so poročali pri 86 % bolnikov.

Preglednica 5 vključuje povzetek zmanjšane vida pri bolnikih, z normalnim izhodiščem (ostrina vida po Snellenovem ekvivalentu 20/25 ali bolje na vsaj enem očesu) in ugotovitve pregleda roženice iz zbranih podatkov za belantamab mafodotin v kombinaciji z drugimi terapijami.

Preglednica 5: Mediana trajanja in izzvenenje prvih očesnih neželenih učinkov v kliničnih preskušanjih (DREAMM-6, DREAMM-7, DREAMM-8; n = 516)

	Bilateralno zmanjšanje BCVA		Ugotovitve pregleda roženice (stopnja 2+ neželeni učinki)
	20/50 ali slabše	20/200 ali slabše	
Bolniki z neželenim učinkom, n (%)	161 (31)	8 (2)	423 (82)
Mediana časa do prvega pojava (dnevi)	85	99	43
Izboljšanje prvega neželenega učinka ^a , n (%)	155 (96)	8 (100)	NA
Izzvenenje prvega neželenega učinka ^b , n (%)	145 (90) ^c	6 (75) ^c	355 (84) ^d
Mediana časa do razrešitve prvega neželenega učinka, dnevi (razpon)	57 (8, 908)	86.5 (22, 194)	106 (8, 802)
Še vedno prisoten prvi neželeni učinek ^b , n (%)	16 (10)	2 (25)	68 (16)
Na zdravljenju in še vedno spremljanje, n (%)	3 (2)	-	4 (<1)
Ukinitev zdravljenja in še vedno spremljanje, n (%)	2 (1)	-	8 (2)
Ukinitev zdravljenja in zaključek spremljanja, n (%)	11 (7)	2 (25)	56 (13)

NA = Navedba smiselno ni potrebna.

^a Izboljšanje je bilo definirano kot ne več 20/50, ali 20/200 ali slabše na vsaj enem očesu.

^b V času presečnih podatkov (DREAMM-6: 28.februar 2023; DREAMM-7: 2.oktober 2023; DREAMM-8: 29.januar 2024).

^c Izzvenenje BCVA je bila definirana kot 20/25 ali bolje na vsaj enem očesu.

^d Izzvenenje ugotovitev pregleda roženice je bila definirana kot stopnja 1 ali bolje na osnovi ugotovitev oftalmološkega pregleda.

Z infundiranjem povezane reakcije

V študijah DREAMM-6, DREAMM-7 in DREAMM-8 (n = 516) je bila pojavnost z infundiranjem povezanih reakcij 6 %. Skoraj vse z infundiranjem povezane reakcije so bile poročane kot stopnja 1 (2 %) in stopnja 2 (4 %), medtem ko je < 1 % bolnikov imelo z infundiranjem povezane reakcije stopnje 3. En bolnik je prekinil zdravljenje zaradi z infundiranjem povezanih reakcij. Pojavnost z infundiranjem povezanih reakcij je bila 4 % med prvim infundiranjem, < 1 % med drugim infundiranjem in 2 % med nadaljnjimi infundiranjmi. Z infundiranjem povezane reakcije so se zdravile pri 3 % bolnikov z neželenim učinkom z zmanjšanjem odmerka in pri 41 % z zakasnitvijo odmerka, medtem ko jih je 50 % potrebovalo dodatno premedikacijo.

Trombocitopenija

V študijah DREAMM-6, DREAMM-7 in DREAMM-8 (n = 516) so se trombocitopenični neželeni učinki (trombocitopenija in zmanjšano število trombocitov) pojavili pri 74 % bolnikov. Trombocitopenični neželeni učinki stopnje 2 so se pojavili pri 10 %, stopnje 3 pri 26 % in stopnje 4 pri 33 % bolnikov. Klinično pomembne krvavitve (≥ stopnje 2) so se pojavile pri 5 % bolnikov s sočasno zmanjšanim številom trombocitov (stopnje 3 do 4). Ti klinično pomembni dogodki krvavitev so vključevali: trombocitopenijo, zmanjšano število trombocitov, epistakso, krvavitve v sečilih, krvavitve hemoroidov, krvavitve v prebavilih, krvavitve v ustih, možganske krvavitve in hematurijo ter so bile stopnje 2 pri < 1 %, stopnje 3 pri 2 %, stopnje 4 pri 3 % in stopnje 5 pri < 1 % bolnikov. Mediana časa do prvega pojava trombocitopenije je bila 8 dni (razpon: 1, 659). Mediana trajanja prvega pojava trombocitopenije je bila 15 dni (razpon: 1, 361). Trombocitopenija je bila zdravljena pri 35 %

bolnikov z neželenim učinkom z zmanjšanjem odmerka in pri 44 % z zakasnitvijo odmerka, medtem ko je 2 % bolnikov potrebovalo trajno ukinitvev zdravljenja.

Okužbe

V študijah DREAMM-6, DREAMM-7 in DREAMM-8 (n = 516) so poročali o COVID-19 pri 23 % bolnikov, od tega pri 4 % s stopnjo 3 in < 1 % s stopnjo 4. Smrtni izid je bil pri < 1 % bolnikov, 16 % bolnikov je imelo dogodek, ki je vodil do zakasnitve odmerka, medtem ko je < 1 % bolnikov potrebovalo trajno ukinitvev zdravljenja.

V študijah DREAMM-6, DREAMM-7 in DREAMM-8 (n = 516) so poročali o pljučnici pri 18 % bolnikov, od tega pri 9 % s stopnjo 3 in < 1 % s stopnjo 4. Med primeri pljučnice, ki so se pojavili, je bilo 2 % smrtnih izidov, < 1 % je potrebovalo zmanjšanje odmerka, 11 % zakasnitev odmerka in 2 % trajno ukinitvev zdravljenja.

V študijah DREAMM-6, DREAMM-7 in DREAMM-8 (n = 516) so poročali o pljučnici zaradi COVID-19 pri 5 % bolnikov, od tega pri 3 % s stopnjo 3 in < 1 % s stopnjo 4. Smrtni izid je bil pri 1 % bolnikov, 4 % jih je imelo dogodek, ki je vodil do zakasnitve odmerka, medtem ko jih je < 1 % potrebovalo trajno ukinitvev zdravljenja.

Starejši

V študijah DREAMM-6, DREAMM-7 in DREAMM-8 (n = 516) je bilo 226 bolnikov mlajših od 65 let, 211 bolnikov je bilo starih od 65 do manj kot 75 let in 79 bolnikov je bilo starih 75 let ali več. Resni neželeni učinki so se pojavili pri 45 % bolnikov, mlajših od 65 let, v primerjavi s 60 % pri bolnikih, ki so bili stari od 65 do manj kot 75 let, ter 56 % pri bolnikih, starih 75 let ali več. Najpogostejši resni neželeni učinek je bila pljučnica pri 9 % bolnikov, starih manj kot 65 let, pri 17 % bolnikov, starih od 65 do manj kot 75 let in pri 9 % bolnikov, starih 75 let ali več.

Očesni neželeni učinki (stopnje 3 ali 4) so se pojavili pri 76 % bolnikov mlajših od 65 let, v primerjavi z 79 % pri tistih, starih od 65 do manj kot 75 let, ter 71 % pri tistih, starih 75 let ali več.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje belantamab mafodotina ni znanega specifičnega antidota. V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba bolnike nadzirati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov in uvesti ustrezno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, oznaka ATC: L01FX15.

Mehanizem delovanja

Belantamab mafodotin je humanizirano monoklonsko protitelo IgG1 kappa, konjugirano s citotoksično učinkovino maleimidokaproil monometil avristatinom F (mcMMAF). Belantamab mafodotin se veže na celično površino BCMA in se hitro internalizira. Ko je v tumorski celici, sprosti citotoksično učinkovino (cis-mcMMAF), ki prekine omrežje mikrotubulov; to povzroči ustavitev celičnega ciklusa in apoptozo. Protitelo poveča novačenje in aktiviranje imunskih efektorskih celic, pri čemer uniči tumorske celice s celično citotoksičnostjo in fagocitozo, odvisnima od protiteles. Apoptozo, ki jo izzove belantamab mafodotin, spremljajo označevalci imunogene celične smrti, ki lahko pripomorejo k adaptivnemu imunskemu odzivu na tumorske celice.

Farmakodinamični učinki

Srčna elektrofiziologija

Belantamab mafodotin ali cis-mcMMAF v odmerku do 3,4 mg/kg enkrat na 3 tedne ni pomembno (> 10 ms) podaljšal QTc.

Imunogenost

Protitelesa proti učinkovini (ADA – anti-drug antibodies) so bila redko odkrita. Vpliva ADA na farmakinetiko, učinkovitost ali varnost niso opazili.

Klinična učinkovitost in varnost

DREAMM-7: belantamab mafodotin v kombinaciji z borteomibom in deksametazonom

Učinkovitost in varnost belantamab mafodotina v kombinaciji z borteomibom in deksametazonom (BVd) so raziskovali v multicentrični, randomizirani (1:1), odprti študiji faze 3, ki je bila izvedena pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so imeli relaps po zdravljenju z vsaj eno predhodno linijo zdravljenja.

V skupini z BVd (N = 243) so bolniki prejeli belantamab mafodotin 2,5 mg/kg z intravenskim infundiranjem vsake 3 tedne na 1.dan vsakega cikla; borteomib 1,3 mg/m² (subkutano) na 1., 4., 8. in 11.dan ciklov 1 do 8 (21-dnevni cikel); in deksametazon 20 mg (intravensko infundiranje ali peroralno) na dan zdravljenja in dan po zdravljenju z borteomibom. V skupini z daratumumabom, borteomibom in deksametazonom (DVd) (N = 251) so bolniki prejeli daratumumab 16 mg/kg (i.v.) v 21-dnevnih ciklih: vsak teden v ciklih 1 do 3 in vsake 3 tedne v ciklih 4 do 8. Režim dajanja deksametazona in borteomiba je bil v obeh skupinah enak. Zdravljenje se je v obeh skupinah nadaljevalo do napredovanja bolezni, smrti, nesprejemljive toksičnosti, odstopa sodelovanja ali konca študije. Bolniki so bili stratificirani po R-ISS (Revised International Staging System) pred izpostavitvijo borteomibu in po številu predhodnih linij zdravljenja.

Ključni vključitveni kriteriji za študijo so bili potrjena diagnoza diseminirani plazmocitom, kot je definirano po IMWG (International Myeloma Working Group) kriteriju, predhodno zdravljenje z vsaj eno predhodno linijo zdravljenja diseminiranega plazmocitoma in dokumentirano napredovanje bolezni med ali po njihovem zadnjem zdravljenju. Bolniki so bili izključeni, če niso prenašali borteomiba, če so bili odporni na borteomib dvakrat tedensko, če so bili predhodno zdravljeni z zdravljenjem, usmerjenim proti BCMA, če so imeli periferno nevtropatijo stopnje 2 ali več, nevtropatsko bolečino ali prisotno epitelijsko bolezen roženice, razen blage pikčaste keratopatije.

Primarno merilo za izid učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival), kot je bilo ocenjeno s strani neodvisnega odbora za pregled (IRC -Independent Review Committee) na osnovi IMWG kriterija za diseminirani plazmocitom.

V študiji DREAMM-7 je bilo ocenjenih glede učinkovitosti skupno 494 bolnikov. Izhodiščni demografski podatki in karakteristike so bili podobni v obeh skupinah, vključno z: mediana starost: 65 let (36 % starih 65 – 74 let in 14 % starih 75 let ali več); 55 % moških, 45 % žensk; 83 % belcev, 12 % azijcev, 4 % temnopoltih, < 1 % mešane rase; stopnja R-ISS ob presejanju I (41 %), II (53 %), III (5 %); 28 % z velikim citogenetskim tveganjem, mediano število 1 predhodne linije zdravljenja; 8 % s prisotno ekstramedularno boleznijo (EMD - extramedullary disease); in med tistimi, ki so prejeli zdravljenje (N = 488), s statusom zmogljivosti (PS - performance status) po lestvici ECOG

(Eastern Cooperative Oncology Group) 0 (48 %), 1 (48 %) ali 2 (4 %). V skupini z BVd je 90 % bolnikov prejelo predhodno zdravljenje z zaviralcem proteasomov (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), 81 % bolnikov je prejelo predhodno imunomodulatorno zdravljenje (lenalidomid, talidomid, pomalidomid) in 67 % bolnikov je predhodno prejelo avtologno presaditev matičnih celic (ASCT – autologous stem cell transplantation). 9 % bolnikov je bilo neodzivnih na zdravljenje z zaviralcem proteasomov in 39 % bolnikov je bilo neodzivnih na imunomodulatorno zdravljenje. V skupini z DVd je 86 % bolnikov prejelo predhodno zdravljenje z zaviralcem proteasomov (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), 86 % bolnikov je prejelo predhodno imunomodulatorno zdravljenje (lenalidomid, talidomid, pomalidomid) in 69 % bolnikov pa je predhodno prejelo avtologno presaditev matičnih celic (ASCT). 10 % bolnikov je bilo neodzivnih na zdravljenje z zaviralcem proteasomov in 41 % bolnikov je bilo odpornih na imunomodulatorno zdravljenje.

Bolniki, zdravljeni z belantamab mafodotinom v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom so imeli statistično pomembno izboljšanje PFS, celokupnega preživetja (OS – overall survival) in stopnjo negativnosti minimalne preostale bolezni (MRD – minimal residual disease) v primerjavi z daratumumabom, bortezomibom in deksametazonom. Rezultati učinkovitosti v času prve vmesne analize (presečni datum 2.oktober 2023), razen celokupnega preživetja, kjer so predstavljeni podatki od druge vmesne analize s presečnim datumom (7.oktober 2024), so prikazani v preglednici 6 in na slikah 1 in 2.

Preglednica 6: Rezultati učinkovitosti v študiji DREAMM-7

	Belantamab mafodotin plus bortezomib in deksametazon (BVd)^a N = 243	Daratumumab plus bortezomib in deksametazon (DVd)^a N = 251
Primarni opazovani dogodek		
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)^b		
Število (%) bolnikov z dogodkom	91 (37)	158 (63)
Mediana v mesecih (95 % IZ) ^c	36,6 (28,4; ND)	13,4 (11,1; 17,5)
Razmerje tveganja (95 % IZ) ^d	0,41 (0,31; 0,53)	
p-vrednost ^e	<0,00001	
Sekundarni opazovani dogodek		
Celokupno preživetje (OS)		
Število (%) bolnikov z dogodkom	68 (28)	103 (41)
Mediana v mesecih (95 % IZ) ^c	ND (ND, ND)	ND (41, ND)
Razmerje tveganja (95 % IZ) ^d	0,58 (0,43; 0,79)	
p-vrednost	0,00023	
Stopnja negativnosti minimalne preostale bolezni (MRD)^{b,f,g}		
Odstotek bolnikov (95 % IZ)	24,7 (19,4; 30,6)	9,6 (6,2; 13,9)
p-vrednost ^h	<0,00001	

IZ = Interval zaupanja; ND = Ni doseženo.

^a Podatki učinkovitosti temeljijo na populaciji z namenom zdravljenja (ITT - intent-to-treat).

^b Odziv temelji na IRC na IMWG kriteriju.

^c Po metodi Brookmeyer in Crowley.

^d Temelji na stratificiranem Cox-ovem modelu regresije.

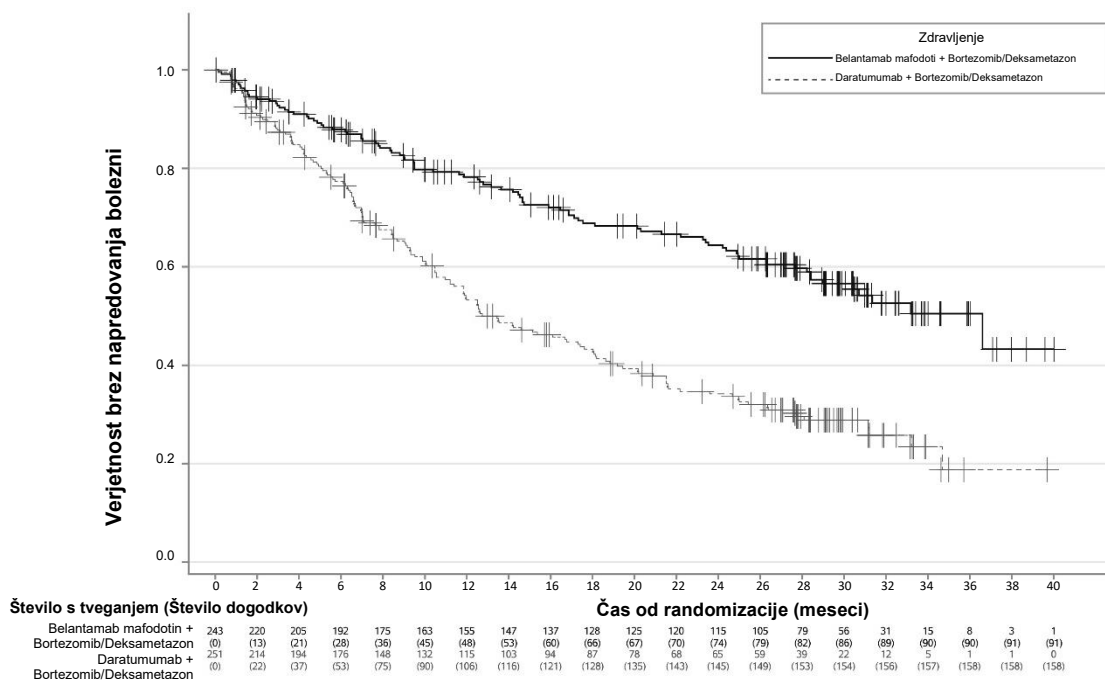
^e Enostranska p-vrednost na osnovi stratificiranega log-rank testa.

^f Za bolnike s popolnim ali boljšim odzivom.

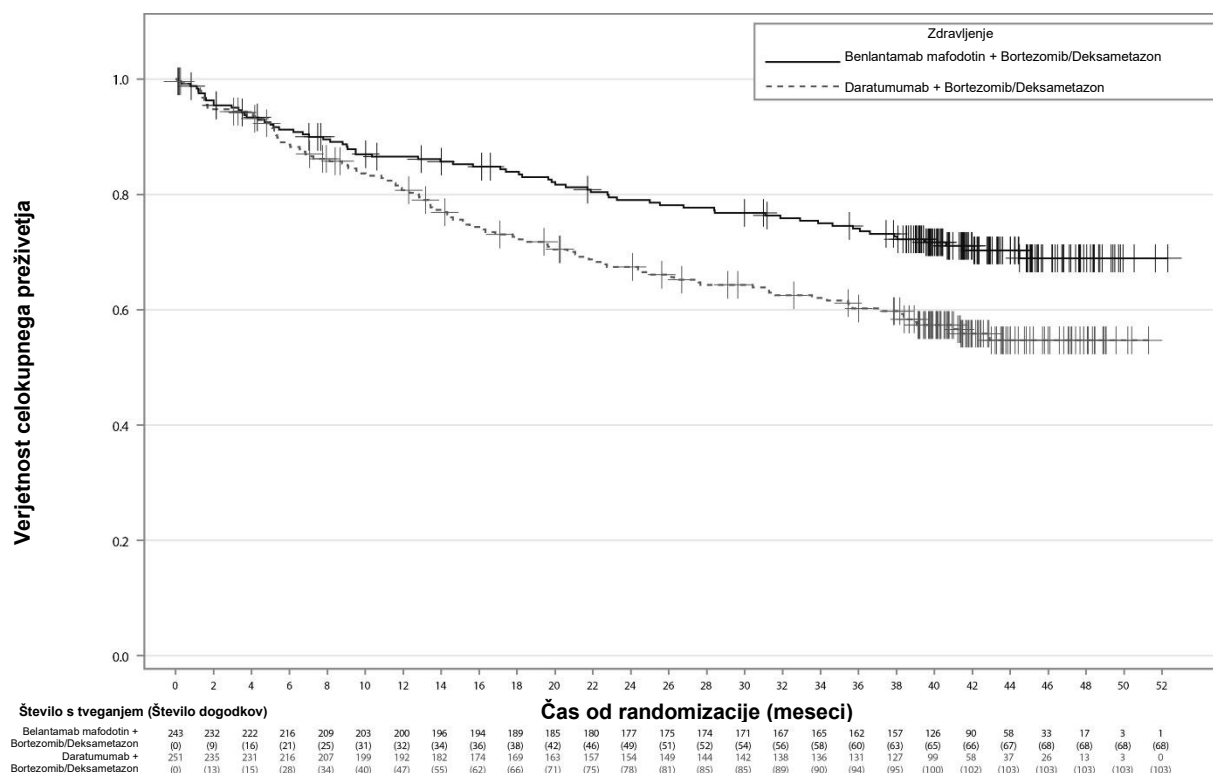
^g Ocenjeno po NSG (Next Generation Sequencing) pri mejni vrednosti 10⁻⁵.

^h Dvostranska p-vrednosti na osnovi stratificiranega Cochran-Mantel-Haenszel-ovega testa.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni po IRC v DREAMM-7



Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja v DREAMM-7



DREAMM-8: belantamab mafodotin v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom

Učinkovitost in varnost belantamab mafodotina v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom (Bpd) so preiskovali v multicentrični, randomizirani (1:1), odprti študiji faze 3, ki je bila izvedena pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so imeli relaps po zdravljenju z vsaj eno predhodno linijo zdravljenja, vključno z lenalidomidom.

V skupini z BPd (N = 155) so bolniki prejeli belantamab mafodotin 2,5 mg/kg z intravenskim infundiranjem enkrat dnevno v ciklu 1 (28-dnevni cikel), ki mu je sledil belantamab mafodotin 1,9 mg/kg z intravenskim infundiranjem vsake 4 tedne na prvi dan od cikla 2 naprej (28-dnevni cikli); pomalidomid 4 mg (peroralno), dan od 1. do 21. dneva; in deksametazon 40 mg peroralno 1., 8., 15. in 22. dan v vseh ciklih (28-dnevni cikli). V skupini s pomalidomidom, bortezomibom in deksametazonom (PVd) (N = 147) je bil pomalidomid 4 mg dan peroralno dan vsake 3 tedne od 1. do 14. dneva v vseh ciklih (21-dnevni cikli); bortezomib 1,3 mg/m² je bil dan subkutano 1., 4., 8. in 11. dan v ciklih 1 do 8 ter 1. in 8. dan od 9. cikla dalje (21-dnevni cikli). Deksametazon 20 mg peroralno so prejeli na dan zdravljenja in dan po zdravljenju z bortezomibom. Velikost odmerka deksametazona v obeh skupinah je bil zmanjšan na polovico pri bolnikih, starih 75 let in več. Zdravljenje v obeh skupinah se je nadaljevalo do napredovanja bolezni, nesprejemljive toksičnosti, odstopa od sodelovanja, začetka drugega zdravljenja proti raku ali konca študije/smrti. Bolniki so bili stratificirani glede na število predhodnih linij zdravljenja, predhodno izpostavljenost bortezomibu, predhodno zdravljenje proti CD38 in mednarodni sistem za razvrščanje v stadije ISS (International Staging System) status.

Ključni vključitveni kriteriji so vključevali potrjeno diagnozo diseminiranega plazmocitoma, kot je definirano po IMWG kriteriju, predhodno zdravljenje z vsaj 1 linijo zdravljenja diseminiranega plazmocitoma, vključno z lenalidomidom, in dokumentirano napredovanje bolezni med ali po njihovem zadnjem zdravljenju. Bolniki so bili izključeni, če so predhodno prejeli zdravljenje z pomalidomidom ali ga niso prenašali, če so bili predhodno zdravljeni z zdravljenjem, usmerjenim proti BCMA, ali so imeli prisotno bolezen roženice, razen blage pikčaste keratopatije.

Merilo primarnega cilja učinkovitosti je bil PFS, kot je ocenjen s strani neodvisnega odbora za pregled IRC na osnovi IMWG kriterija za diseminirani plazmocitom.

Skupno 302 bolniki so bili ocenjeni glede učinkovitosti v studiji DREAMM-8. Izhodiščni demografski podatki in karakteristike so bile podobne v obeh skupinah, vključno z: mediano starost: 67 let (43 % starih 65 – 74 let in 18 % starih 75 let ali več); 60 % moških, 40 % žensk; 86 % belcev, 12 % azijscev, < 1 % havajcev ali drugih pacifiških otočanov, < 1 % mešane rase; stopnja ISS ob presejanju I (59 %), II (26 %), III (15 %); 33 % z velikim citogenetskim tveganjem, mediano število 1 predhodne linije zdravljenja; 10 % s prisotno ekstramedularno boleznijo; in med temi, ki so prejeli zdravljenje (N = 295) ECOG PS 0 (55 %), 1 (42 %) ali 2 (3 %). V skupini z BPd je 100 % bolnikov prejelo predhodno imunomodulatorno zdravljenje (lenalidomid, talidomid), 90 % bolnikov je prejelo predhodno zdravljenje z zaviralcem proteasomov (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), 25 % bolnikov je prejelo predhodno zdravljenje proti CD38 (daratumumab, isatuksimab) in 64 % bolnikov je predhodno prejelo avtologno presaditev matičnih celic (ASCT – autologous stem cell transplantation). 82 % bolnikov je bilo neodzivnih na imunomodulatorno zdravljenje, 26 % na zdravljenje z zaviralcem proteasomov in 23 % bolnikov na zdravljenje proti CD38. V skupini z PVd je 100 % bolnikov prejelo predhodno imunomodulatorno zdravljenje (lenalidomid, talidomid), 93 % bolnikov je prejelo predhodno zdravljenje z zaviralcem proteasomov (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), 29 % bolnikov je prejelo predhodno zdravljenje proti CD38 (daratumumab, isatuksimab, proti-CD38) in 56 % bolnikov je predhodno prejelo avtologno presaditev matičnih celic (ASCT). 76 % bolnikov je bilo neodzivnih na imunomodulatorno zdravljenje, 24 % bolnikov je bilo neodzivnih na zdravljenje z zaviralcem proteasomov in 24 % bolnikov je bilo neodzivnih na zdravljenje proti CD38.

Bolniki, zdravljeni z belantabam mafodotinom v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom so imeli statistično pomembno izboljšanje PFS v celotni populaciji v primerjavi s pomalidomidom, bortezomibom in deksametazonom. Rezultati učinkovitosti v času prve vmesne analize (presečni datum 29. januar 2024) so prikazani v preglednici 7 in na slikah 3 in 4.

Preglednica 7: Rezultati učinkovitosti v študiji DREAMM-8

	Belantamab mafodotin plus pomalidomid in deksametazon (BPd)^a N = 155	Pomalidomid plus bortezomib in deksametazon (PVd)^a N = 147
Primarni opazovani dogodek		
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) ^b		
Število (%) bolnikov z dogodkom	62 (40)	80 (54)
Mediana v mesecih (95 % IZ) ^{c, d, e}	ND (20,6; ND)	12,7 (9,1; 18,5)
Razmerje tveganja (95 % IZ) ^f	0,52 (0,37; 0,73)	
p-vrednost ^g	< 0,001	
Sekundarni opazovani dogodek		
Celokupno preživetje (OS – Overall survival)		
Število (%) bolnikov z dogodkom	49 (32)	56 (38)
Mediana v mesecih (95 % IZ) ^c	ND (33; ND)	ND (25,2; ND)
Razmerje tveganja (95 % IZ) ^f	0,77 (0,53; 1,14)	
Stopnja negativnosti minimalne preostale bolezni (MPB)^{b, h, i}		
Odstotek bolnikov (95 % IZ)	23,9 (17,4; 31,4)	4,8 (1,9; 9,6)

IZ = Interval zaupanja; ND = Ni doseženo.

^a Podatki učinkovitosti temeljijo na populaciji z namenom zdravljenja (ITT- intent-to-treat).

^b Odziv temelji na IRC po IMWG kriteriju.

^c Po Brookmeyer-jevi in Crowley-evi metodi.

^d Srednje spremljanje 21,8 mesecev.

^e V času presečnega datuma (29.januar 2024).

^f Temelji na stratificiranem Cox-ovem modelu regresije.

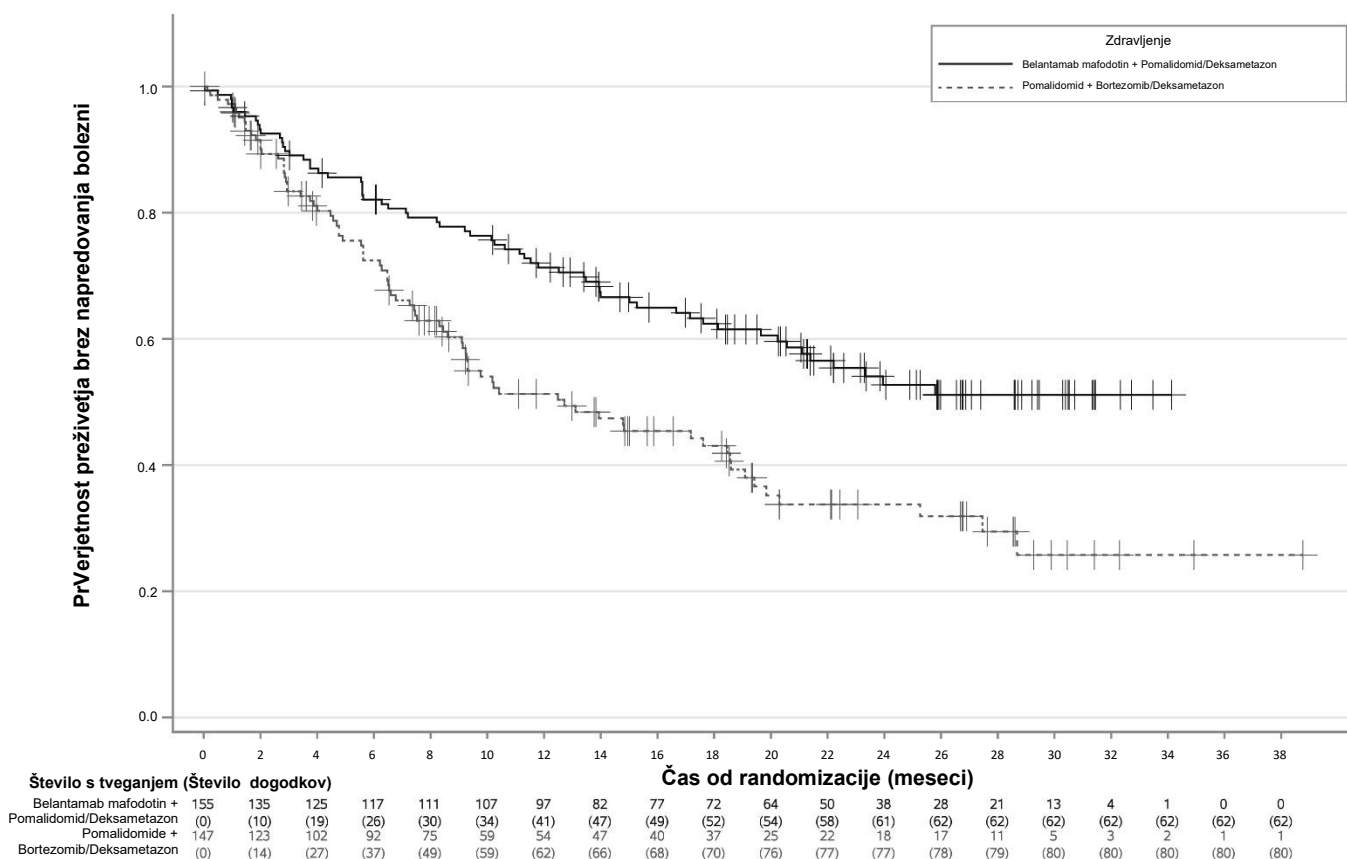
^g Enostranska p-vrednosti na osnovi stratificiranega log-rank testa.

^h Rezultati niso dosegli statistične pomembnosti.

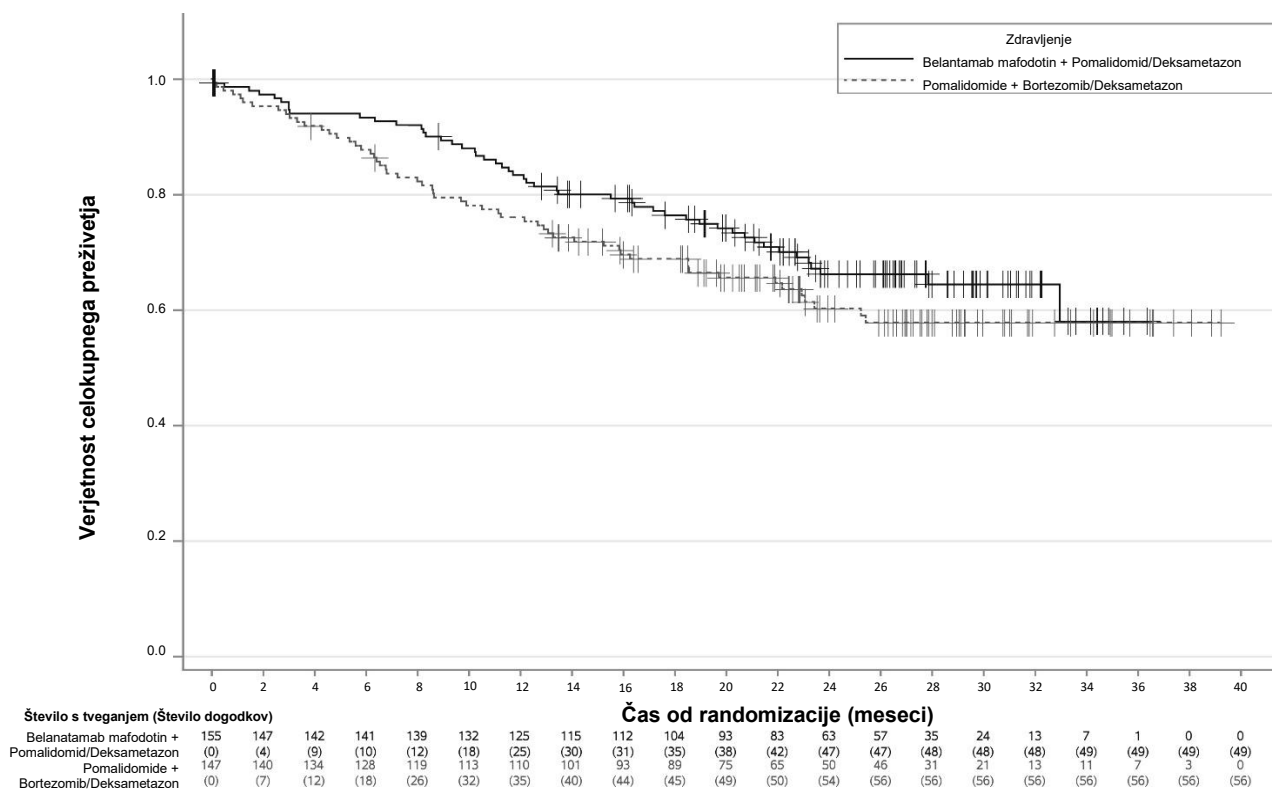
ⁱ Za bolnike s popolnim odzivom ali bolje.

^j Ocenjeno po NGS pri mejni vrednosti 10⁻⁵.

Slika 3: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni po IRC v študiji DREAMM-8



Slika 4: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja v študiji DREAMM-8



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Blenrep za vse podskupine pediatrične populacije pri diseminiranem plazmocitomu (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Največja koncentracija belantamab mafodotina ADC se je pojavila ob ali kmalu po koncu infundiranja, medtem ko so bile največje koncentracije cis-mcMMAF ~24 ur po odmerjanju.

Preglednica 8 opisuje farmakokinetika belantamab mafodotina za odmerke 2,5 mg/kg na 1.dan cikla 1 ob koncu prvega 3-tedenskega intervala.

Preglednica 8: Farmakokinetika belantamab mafodotina ob koncu prvega 3-tedenskega intervala^a

	AUC^b	C_{avg21}	C_{max}	C_{tau}
ADC (%)	3950 mcg•h/ml (30,6)	7,83 mcg/ml (30,6)	43,7 mcg/ml (22,1)	2,03 mcg/ml (62,5)
cis-mcMMAF (%)	94,2 ng•h/ml (42,3)	0,243 ng/ml (42,4)	0,976 ng/ml (45,3)	–

ADC = konjugat protitelesa in učinkovine; AUC = Ploščina pod krivuljo; C_{avg21} = povprečna koncentracija belantamab mafodotina v 21 dneh; C_{max} = največja plazemska koncentracija; C_{tau} = koncentracija ob koncu odmernega intervala.

^a Podatki so prikazani kot geometrična sredina (%CV), na osnovi populacijskih farmakokinetičnih modelov.

^b AUC za ADC je AUC_(0-21dni) in AUC_(0-7dni) za cis-mcMMAF.

Akumulacija belantamab mafodotina (ADC) je bila minimalna do zmerna (razmerje med ciklom 3 in ciklom 1 je bilo 1,13 za C_{max} in 1,58 za AUC) in akumulacija cis-mcMMAF je bila zanemarljiva, kot so opazili v kliničnih preskušanjih z režimom odmerjanja na vsake 3 tedne.

Porazdelitev

In vitro je cis-mcMMAF pokazal nizko vezavo na proteine (70 % nevezanega pri koncentraciji 5 ng/ml) v človeški plazmi, v odvisnosti od koncentracije.

Na osnovi analize populacijske farmakokinetike je bila geometrijska sredina (geometrični CV%) volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja za belantamab mafodotin 10,8 l (22 %).

Biotransformacija

Pričakovano je, da se monoklonski protitelesni del belantamab mafodotina s proteolizo s široko prisotnimi proteolitičnimi encimi razgradi v majhne peptide in posamezne aminokisljine. V inkubacijskih študijah s človeško jetrno frakcijo S9 ima cis-mcMMAF omejen presnovni očistek.

Medsebojno delovanje zdravil

Študije *in vitro* so pokazale, da cis-mcMMAF ni zaviralec, induktor ali občutljiv substrat encimov citokroma P450, ampak substrat polipeptidov, ki prenašajo organske anione (OATP - organic anion transporting polypeptide)1B1 in OATP1B3, proteinov, povezanih z odpornostjo proti več zdravilom (MRP - multidrug resistance-associated protein)1, MRP2 in MRP3 ter iztočne črpalke žolčnih soli (BSEP - bile salt export pump) in je morda substrat P-glikoproteina (P-gp). Klinično pomembnih

medsebojnih delovanj z zdravili, ki so zaviralci ali induktorji teh encimov, in s prenašalci, ni pričakovati.

Izločanje

Na osnovi analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih, zdravljenih z belantamab mafodotinom kot monoterapijo ali v kombinaciji z drugimi zdravili, je bila geometrijska sredina (geometrični CV%) začetnega sistemskega očistka (CL – clearance) belantamab mafodotina 0,90 l/dan (40 %), razpolovni čas izločanja pa 13 dni (26 %). Po zdravljenju je bil CL v stanju dinamičnega ravnovesja 0,605 l/dan (43 %) ali približno 33 % manjši kot začetni sistemski CL z razpolovnim časom izločanja 17 dni (31 %).

Frakcija nespremenjenega cis-mcMMAF, izločenega v urinu, ni bila bistvena (približno 18 % odmerka) po vsakem odmerku v ciklu 1, brez dokazov o drugih presnovkih, povezanih z MMAF.

Linearnost/nelinearnost

Belantamab mafodotin ima v priporočenem razponu odmerkov odmerku sorazmerno farmakokinetiko, njegov očistek pa se skozi čas zmanjšuje.

Posebne populacije

Starejši

Na osnovi populacije bolnikov, stare 32 do 89 let, starost v populacijskih farmakokinetičnih analizah ni bila pomembna sopspremenljivka.

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR 15 – 29 ml/min, n = 8) se je C_{max} belantamab mafodotina zmanjšala za 23 %, $AUC_{(0-tau)}$ pa za 16 % v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic ali z blago okvaro ledvic (eGFR \geq 60 ml/min, n = 8). Pri cis-mcMMAF se je C_{max} zmanjšala za 56 %, $AUC_{(0-168h)}$ pa za 44 % v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic ali z blago okvaro ledvic. Delovanje ledvic (eGFR 12 – 150 ml/min) ni bilo pomembna sopspremenljivka v analizi populacijske farmakokinetike, ki je vključevala bolnike z normalnim delovanjem ledvic, blago (eGFR 60 – 89 ml/min), zmerno (eGFR 30 – 59 ml/min) ali hudo okvaro ledvic (eGFR < 30 ml/min brez dialize). Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (eGFR < 15 ml/min z dializo, n = 5) niso opazili vpliva na farmakokinetiko belantamab mafodotina.

Zaradi velikosti molekule belantamab mafodotina ni pričakovati, da bi se izločal z dializo. Ker se prosti cis-mcMMAF lahko izloča z dializo, je sistemska izpostavljenost cis-mcMMAF zelo majhna in na osnovi analize izpostavljenosti-odziva ni dokazov, da bi bila povezana z učinkovitostjo ali varnostjo.

Okvara jeter

Formalnih študij pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Delovanje jeter po klasifikaciji National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group ni bilo pomembna sopspremenljivka v analizi populacijske farmakokinetike, ki je vključevala bolnike z normalnim delovanjem jeter, blago (celokupni bilirubin > 1,5 x ZMN in kateri koli AST ali celokupni bilirubin \leq ZMN z AST > ZMN) ali zmerno okvaro jeter (celokupni bilirubin > 1,5 x ZMN do \leq 3 x ZMN in kateri koli AST). Za bolnike z zmerno (n = 5) ali hudo okvaro jeter (n = 1, celokupni bilirubin > 3 x ZMN in kateri koli AST) v analizi populacijske farmakokinetike so na voljo omejeni podatki.

Telesna masa

V analizah populacijske farmakokinetike je bila telesna masa (37 do 170 mg) pomembna sopspremenljivka, toda ta učinek se prilagodi z režimom odmerjanja, sorazmernim s telesno maso (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikologija in/ali farmakologija pri živalih

V predkliničnih študijah sta bili glavni neželeni ugotovitvi (neposredno povezani z belantamab mafodotinom) pri podganah in opicah ob podobnih izpostavljenostih kot pri priporočenem kliničnem odmerku 2,5 mg/kg, zvišanje jetrnih encimov, včasih povezano z nekrozo jetrnih celic (ob odmerku \geq 10 mg/kg pri podganah in \geq 3 mg/kg pri opicah), in povečanje števila alveolarnih makrofagov v povezavi z eozinofilnim materialom v pljučih ob odmerku \geq 3 mg/kg (samo pri podganah). Večina ugotovitev pri živalih je bila povezana s citotoksičnim konjugatom zdravila, histopatološke spremembe opažene v modih in pljučih pri podganah niso bile reverzibilne.

Pri podganah in kuncih so opažali nekrozo posameznih celic v roženičnem epiteliju in/ali večje število mitoz v roženičnih epitelijskih celicah. Pri kuncih so opazili vnetje strome roženice v korelaciji s površinsko motnostjo invaskularizacijo. Belantamab mafodotin je vstopil v celice po vsem telesu preko mehanizma, ki ni povezan z izraženo receptorja BCMA na celični membrani.

Karcinogenost in mutagenost

Belantamab mafodotin je bil v *in vitro* presejalnem preizkusu v človeških limfocitih genotoksičen; to se sklada s farmakološkim učinkom, ki preko cis-mcMMAF povzroči prekinitve mikrotubulov in aneuploidijo.

Z belantamab mafodotinom niso izvedli nobenih študij karcinogenosti ali dokončnih študij genotoksičnosti.

Toksičen vpliv na razmnoževanje

Živalskih študij za oceno možnih učinkov belantamab mafodotina na razmnoževanje in razvoj niso izvedli. Mehanizem delovanja je uničenje hitro delečih se celic, kar bi prizadelo razvijajoči se zarodek, ki ima hitro deleče se celice. Obstaja tudi možno tveganje za dedne spremembe preko aneuploidije v ženskih kličnih celicah.

Pri živalih so vpliv na reproduktivne organe samcev in samic opažali v odmerkih \geq 10 mg/kg, kar je približno 4-krat tolikšna izpostavljenost kot med uporabo kliničnega odmerka. V jajčnikih podgan so po 3 tedenskih odmerkih opazili luteinizirane neovulacijske folikle. Med neželenimi spremembami reproduktivnih organov samcev, ki so po ponavljajoči uporabi pri podganah napredovale, je bila izrazita degeneracija/atrofija semenskih tubulov, ki po prenehanju uporabe na splošno ni bila reverzibilna.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev citrat dihidrat
Citronska kislina monohidrat (E330)
Trehaloza dihidrat
Dinatrijev edetat
Polisorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibilnosti

Ker študij kompatibilnosti ni na voljo, se zdravila ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

4 leta

Rekonstituirana raztopina

Rekonstituirano raztopino je mogoče shranjevati na sobni temperaturi (od 20 do 25 °C) do 4 ure ali v hladilniku (od 2 °C do 8 °C) do 4 ure. Ne zamrzujte.

Razredčena raztopina

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj.

Če ni uporabljeno takoj, je treba razredčeno raztopino pred uporabo shranjevati v hladilniku (2 °C od 8 °C) do 24 ur. Ne zamrzujte. Če je razredčena raztopina shranjena v hladilniku, jo pred uporabo pustite, da se ogreje na sobno temperaturo.

Razredčena raztopina za infundiranje je lahko shranjena na sobni temperaturi (20 °C do 25 °C) največ 6 ur (to vključuje tudi čas infundiranja).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Blenrep 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

6-ml viala iz stekla tipa I, ki vsebuje 70 mg praška, zaprta z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijško prekrivno zaporo s plastično odstranljivo zaporko.

Velikost pakiranja: 1 viala

Blenrep 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

6-ml viala iz stekla tipa I, ki vsebuje 100 mg praška, zaprta z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijško prekrivno zaporo s plastično odstranljivo zaporko.

Velikost pakiranja: 1 viala

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Med rokovanjem z zdravilom Blenrep in njegovo pripravo je potrebna previdnost. Sledite postopkom za pravilno rokovanje z zdravili proti raku in za njihovo odstranjevanje.

Priprava raztopine za infundiranje

Zdravilo Blenrep je citotoksično zdravilo proti raku. Upoštevati je treba ustrezne postopke za rokovanje. Za rekonstitucijo in redčenje raztopine uporabljajte aseptični postopek.

Na podlagi bolnikove dejanske telesne mase (kg) izračunajte odmerek (mg), celotni volumen (ml) potrebne raztopine in število potrebnih vial.

Rekonstitucija

1. Vialo/viale zdravila Blenrep vzemite iz hladilnika in jo/jih pustite stati približno 10 minut, da doseže(jo) sobno temperaturo.

2. Vialo, ki vsebuje 70 mg praška, rekonstituirajte z 1,4 ml vode za injekcije, da dobite koncentracijo 50 mg/ml. Previdno vrtite vialo, da se bo prašek lažje raztopil. Ne stresajte.
Vialo, ki vsebuje 100 mg praška, rekonstituirajte z 2 ml vode za injekcije, da dobite koncentracijo 50 mg/ml. Previdno vrtite vialo, da se bo prašek lažje raztopil. Ne stresajte.
3. Rekonstituirano raztopino vizualno preglejte in preverite, da ne vsebuje delcev in ni spremenjene barve. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do opalescentna, brezbarvna do rumena ali rjava tekočina. Če v rekonstituirani viali opazite druge delce razen prosojnih do belih beljakovinskih delcev, vialo zavržite.

Redčenje

1. Iz vialo odvezemite potrebno količino za izračunani odmerek.
2. V infuzijsko vrečko, ki vsebuje 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, dodajte potrebno količino zdravila Blenrep. Razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Končna koncentracija razredčene raztopine mora biti med 0,2 mg/ml in 2 mg/ml. Ne stresajte.
3. Vso rekonstituirano neporabljeno raztopino zdravila Blenrep, ki ostane v viali, zavržite.

Če razredčena raztopina ni uporabljena takoj, je lahko shranjena v hladilniku (2 °C do 8 °C) do 24 ur pred uporabo. Če je razredčena raztopina shranjena v hladilniku, jo pred uporabo pustite, da se ogreje na sobno temperaturo. Razredčena raztopina za infundiranje je lahko shranjena na sobni temperaturi (20 °C do 25 °C) največ 6 ur (to vključuje tudi čas infundiranja).

Dajanje zdravila

1. Razredčeno raztopino dajte v intravenski infuziji, ki mora trajati samo približno 30 minut; za infundiranje uporabite infuzijski komplet, izdelan iz polivinilklorida ali poliolefina. V primeru, da je čas dajanja daljši od 30 minut, ne presežite dovoljenega 6-urnega trajanja uporabe, vključno s pripravo in dajanjem odmerka.
2. Filtriranje razredčene raztopine ni potrebno. Če pa razredčeno raztopino filtrirate, je priporočljiva uporaba 0,2 µm ali 0,22 µm polietersulfonskega (PES) filtra.

Odlaganje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Blenrep 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
EU/1/25/1948/001

Blenrep 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
EU/1/25/1948/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti :

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Blenrep na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi ostalimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vseh državah članicah, kjer bo zdravilo Blenrep na trgu, poskrbeti, da bodo vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali ali izdajali zdravilo Blenrep, in vsi bolniki/skrbniki, ki ga bodo predvidoma prejeli, imeli dostop oziroma bodo dobili izobraževalno gradivo na način, dogovorjen s pristojnim nacionalnim organom:

- Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce
- Izobraževalno gradivo za bolnika
- Kartica za bolnika

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce vsebuje naslednja ključna sporočila:

- Podrobne informacije o očesnih učinkih belantamab mafodotina, vključno s pravilnim določanjem stopenj
- Opis potrebnih pregledov oči za bolnike, ki prejmejo belantamab mafodotin, pred vsakim od prvih 4 odmerkov belantamab mafodotina, in nato kot je klinično indicirano:
 - Preiskava z uporabo špranjske svetilke daje podrobne informacije o vplivu belantamab mafodotina na oko, vključno s pregledom roženice, ugotovitvami kot so povrhnja pikčasta keratopatija, mikrocistam podobne epitelijske spremembe in motnost, z ali brez sprememb vidne ostrine.
 - Meritev najboljše korekcije ostrine vida za določitev vpliva kakršnih koli ugotovitev pregleda roženice na ostrino vida.
- Ključna sporočila, ki se jih prenese bolniku med posvetom:
 - Pojasniti bolnikom, da se lahko med zdravljenjem pojavijo očesni neželeni učinki.
 - Bolnikom je treba naročiti, naj uporabljajo umetne solze brez konzervansov vsaj 4-krat dnevno med zdravljenjem.
 - Bolniki se morajo izogibati nošenju kontaktnih leč do konca zdravljenja.
 - Bolniki se morajo posvetovati s hematologom/onkologom, če se pojavijo očesni neželeni učinki.

Izobraževalno gradivo za bolnike vsebuje naslednja ključna sporočila:

- Opis težav z očmi, o katerih so poročali z belantamab mafodotinom, in ki se lahko pojavijo med zdravljenjem.
- Očesni pregledi morajo biti izvedeni pred vsakim od prvih 4 odmerkov belantamab mafodotina in nato kot je klinično indicirano.
- Osnovne podrobnosti o anatomiji in fiziologiji očesa in opisi očesnih pregledov.
- Bolniki, ki se jim pojavijo težave z očmi, morda potrebujejo prilagoditev odmerka njihovega zdravljenja z belantamab mafodotinom, kar pomeni zmanjšanje odmerka ali sprememba časa med odmerki. Zdravnik vam lahko tudi svetuje, da obiščete oftalmologa.
- Povejte hematologu/onkologu o vaših težavah z vidom ali očmi v preteklosti.
- Če se vam pojavijo spremembe vida medtem, ko se zdravite z belantamab mafodotinom, se posvetujte s hematologom/onkologom.
- Zdravnik vam bo svetoval, da med zdravljenjem uporabljate kapljice za oči, ki se imenujejo umetne solze brez konzervansov. Uporabljajte jih po navodilih.
- Sledilec za kapljice za oči in obiske pri zdravniku.

Kartica za bolnika vsebuje naslednja ključna sporočila:

- Opozarja, da se bolnik zdravi z belantamab mafodotinom, za katerega je znano, da povzroča resne očesne neželene učinke (vključno s keratopatijo) in vsebuje kontaktne podatke za predpisujočega hematologa/onkologa in ECP.
- Pokazati jo je treba zdravniku med rednimi obiski nadaljnjega spremljanja.
- Bolniki morajo pokazati kartico za bolnika farmacevtu, da mu priskrbi umetne solze brez konzervansov za uporabo, kot mu je naročeno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Blenrep 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
belantamab mafodotin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 70 mg belantamab mafodotina (50 mg/ml po rekonstituciji)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev citrat dihidrat, citronsko kislino monohidrat, trehalozo dihidrat, dinatrijev edetat, polisorbitat 80. Za več informacij in opozorila glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

za intravensko infundiranje po rekonstituciji in razredčenju
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.

Za odprtje pritisnite tukaj.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

CITOTOKSIČNO: rokujte previdno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline Tradin Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irska, D24 YK11

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1948/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Blenrep 70 mg prašek za koncentrat
belantamab mafodotin
i.v.
CITOTOKSIČNO

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

70 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Blenrep 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
belantamab mafodotin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 100 mg belantamab mafodotina (50 mg/ml po rekonstituciji)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev citrat dihidrat, citronsko kislino monohidrat, trehalozo dihidrat, dinatrijev edetat, polisorbata 80. Za več informacij in opozorila glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

za intravensko infundiranje po rekonstituciji in razredčenju
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.

Za odprtje pritisnite tukaj.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

CITOTOKSIČNO: rokujte previdno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1948/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Blenrep 100 mg prašek za koncentrat
belantamab mafodotin
i.v.
CITOTOKSIČNO

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

BLNREP 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje BLNREP 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje belantamab mafodotin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom prejemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Blenrep in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Blenrep
3. Kako se daje zdravilo Blenrep
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Blenrep
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Blenrep in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Blenrep vsebuje učinkovino belantamab mafodotin. Uporablja se v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku pri odraslih, ki imajo raka kostnega mozga, imenovanega diseminirani plazmocitom.

Belantamab mafodotin je *monoklonsko protitelo*, vezano na učinkovino proti raku (tip zdravila proti raku). Monoklonsko protitelo je beljakovina, izdelana tako, da v telesu najde celice diseminiranega plazmocitoma in se nanje veže. Ko se protitelo veže na rakave celice, se z njih sprosti učinkovina proti raku in uniči rakave celice.

Zdravilo Blenrep boste prejeli skupaj z drugimi zdravili proti raku, ki se uporabljajo za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma:

- bortezomib in deksametazon, ali
- pomalidomid in deksametazon.

Pomembno je, da preberete navodilo za uporabo za ta druga zdravila. Če imate kakršna koli vprašanja o teh zdravilih, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Blenrep

Zdravila Blenrep ne smete prejeti:

- če ste alergični na belantamab mafodotin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če menite, da to velja za vas, **se posvetujte z zdravnikom.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden boste prejeli zdravilo Blenrep, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če imate:

Težave z očmi

To zdravilo lahko povzroči spremembe na površini vaših oči, kar lahko povzroči spremembe vida, zamegljen vid in suhe oči.

Pred vsakim od prvih 4 odmerkov tega zdravila morate opraviti očesni pregled pri specialistu za očesne bolezni (oftalmologu). Med zdravljenjem z zdravilom Blenrep vam bo zdravnik lahko naročil še dodatne preiskave oči. Tudi če se zdi, da je z vašim vidom vse v redu, je pomembno, da med zdravljenjem s tem zdravilom hodite na preglede oči, kajti nekatere spremembe se lahko pojavijo brez simptomov in jih je mogoče opaziti le na očesnem pregledu.

→ Med zdravljenjem **ne uporabljajte kontaktnih leč**, razen če vam je tako naročil oftalmolog.

Zdravnik vam bo naročil, da med zdravljenjem vsaj 4-krat na dan uporabite kapljice za oko, ki jim pravimo »umetne solze brez konzervansov« in oči mažejo in jih vlažijo. Uporabljati jih morate, kot vam je bilo naročeno.

Če opazite kakšno spremembo vida, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vam bo morda zmanjšal odmerek ali spremenil čas med odmerki. Morda vas bo tudi napotil k specialistu za očesne bolezni.

→ Če imate zamegljen vid ali kakšne druge težave z očmi, **se posvetujte z zdravnikom**.

Nenormalne modrice in krvavitve

Zdravilo Blenrep lahko zmanjša število krvnih ploščic imenovanih trombociti, ki pomagajo pri strjevanju krvi. Med simptomi majhnega števila krvnih ploščic (*trombocitopenija*) so:

- nenormalne modrice pod kožo,
- krvavitev, ki traja dlje kot po navadi po krvnem testu ali po ureznini,
- krvavitev iz nosu ali dlesni ali resnejše krvavitve.

Zdravnik vas bo pred začetkom zdravljenja in redno med zdravljenjem z zdravilom Blenrep napotil na preiskavo krvi; namen tega je preveriti, če imate normalno število trombocitov v krvi.

→ **Obvestite zdravnika**, če se vam pojavijo nenormalne krvavitve ali modrice ali kakšni drugi simptomi, ki vam zbujajo skrb.

Z infundiranjem povezane reakcije

Zdravilo Blenrep se daje s kapalno infuzijo v veno (*infuzija*). Nekaterim osebam, ki dobijo infuzije, se pojavijo z *infundiranjem povezane reakcije*. Te reakcije se lahko pojavijo med infundiranjem ali v 24-ih urah po infuziji. V redkih primerih se lahko pojavi huda alergijska reakcija, ki lahko vključuje oteklost obraza, ustnic, ust, jezika ali grla, težave s požiranjem ali dihanjem ali pa srbeč izpuščaj (*koprivnica*).

Za več znakov z infundiranjem povezane reakcije glejte poglavje 4.

Poiščite zdravniško pomoč takoj, če menite, da imate morda alergijsko reakcijo.

Če ste v preteklosti že imeli reakcijo na infuzijo tega zdravila ali katerega koli drugega zdravila:

O tem obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, preden dobite novo infuzijo.

Vnetje pljuč

Pri nekaterih ljudeh, ki so prejeli zdravilo Blenrep, se je pojavilo hudo in življenje ogrožujoče vnetje pljuč (*pnevmonitis*).

Možni simptomi vnetja pljuč vključujejo:

- zadihanost,
- bolečino v prsnem košu,
- nov pojav kašlja ali poslabšanje obstoječega kašlja.

Če imate simptome pnevmonitisa, se lahko zdravnik odloči, da odloži ali prekine zdravljenje z zdravilom Blenrep.

➔ **Obvestite zdravnika**, če se pri vas razvijejo kakršne koli težave s pljuči ali kakršni koli simptomi, povezani z dihanjem, ki vas skrbijo.

Če imate ali ste imeli okužbo s hepatitisom B

Posvetujte se z zdravnikom, če bi lahko imeli ali ste imeli okužbo s hepatitisom B. To zdravilo lahko povzroči reaktivacijo okužbe. Zdravnik vas bo pred ali med zdravljenjem pregledal glede znakov okužbe.

➔ **Obvestite zdravnika**, če opazite katerega koli izmed naslednjih znakov ali simptomov: povečano utrujenost, porumenelost kože ali beločnic v očeh in temen urin. Če imate simptome okužbe s hepatitisom B, se bo morda zdravnik odločil, da odloži ali prekine zdravljenje z zdravilom Blenrep.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Blenrep

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali, ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Nosečnost

Ni znano, ali zdravilo Blenrep vpliva na nerojenega otroka. Uporaba tega zdravila med nosečnostjo ni priporočljiva.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev:

Posvetujte se z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Če ste ženska, ki bi lahko zanosila:

- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Blenrep vas bo zdravnik napotil na test nosečnosti.
- Med zdravljenjem z zdravilom Blenrep in še 4 mesece po zadnjem odmerku tega zdravila morate uporabljati učinkovito **kontracepcijsko zaščito** (*kontracepcijo*).

Če ste moški, ki bi lahko zaplodil otroka:

- Med zdravljenjem z zdravilom Blenrep in še 6 mesecev po zadnjem odmerku tega zdravila morate uporabljati učinkovito **kontracepcijsko zaščito** (*kontracepcijo*).

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo Blenrep prehaja v materino mleko. Med zdravljenjem in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku tega zdravila ne smete dojiti.

Posvetujte z zdravnikom, če dojite ali nameravate dojiti.

Plodnost

Za moške in ženske, ki se bodo zdravili s tem zdravilom in želijo imeti otroke, je priporočljiv posvet glede plodnosti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Blenrep lahko povzroči težave z vidom, ki lahko vplivajo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Ne vozite ali upravljajte strojev, razen če ste prepričani, da vaš vid ni prizadet. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo BLENREP vsebuje polisorbata in natrij

To zdravilo vsebuje 0,28 mg polisorbata 80 (E433) v eni 70 mg viali in 0,4 mg polisorbata 80 (E433) v eni 100 mg viali, kar ustreza 0,2 mg/ml v vsaki viali. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršne koli znane alergije.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako se daje zdravilo Blenrep

Zdravnik bo določil pravi odmerek zdravila Blenrep. Odmerek zdravila bo izračunal na podlagi vaše telesne mase.

Zdravilo Blenrep se daje skupaj z drugimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma.

- Če se daje z bortezomibom in deksametazonom, je priporočljiv začetni odmerek zdravila Blenrep 2,5 mg na kilogram vaše telesne mase, vsake 3 tedne.
- Če se daje s pomalidomidom in deksametazonom, je priporočljiv začetni odmerek zdravila Blenrep 2,5 mg na kilogram vaše telesne mase za prvi odmerek, nato 1,9 mg na kilogram vaše telesne mase vsake 4 tedne.

Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta dajala to zdravilo v obliki kapljične infuzije v veno preko 30 minut.

Zdravnik se bo pogovoril z vami, koliko zdravljenj je potrebno. Z zdravljenjem bo nadaljeval, dokler se vaša bolezen ne poslabša ali dobite nesprejemljive neželene učinke. O trajanju zdravljenja se bo zdravnik pogovoril z vami.

Pred infundiranjem morate uporabiti kapljice za oko (*umetne solze brez konzervansov*), ki oko mažejo in vlažijo. Kapljice za oko morate uporabljati vsaj 4-krat na dan med celotnim obdobjem zdravljenja z zdravilom Blenrep.

➔ **Preberite informacije** pod naslovom podpoglavja "Težave z očmi" v poglavju 2 tega navodila za uporabo.

Če ste prejeli več zdravila Blenrep, kot bi smeli

Zdravilo vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra. V malo verjetnem primeru, da bi dobili preveč zdravila (preveliko odmerjanje), vas bo zdravnik nadziral glede neželenih učinkov.

Če ste izpustili odmerek zdravila Blenrep

Zelo pomembno je, da pridete na vse obiske in tako zagotovite, da bo vaše zdravljenje učinkovito. Če ste izpustili obisk pri zdravniku, si čim prej rezervirajte drug obisk.

Čim prej se posvetujte z zdravnikom ali obiščite bolnišnico, da boste dobili nov termin obiska.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Nekateri neželeni učinki so lahko resni. Takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite naslednje resne neželene učinke:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- COVID-19. Simptomi lahko vključujejo:
 - zvišano telesno temperaturo
 - mrzlico
 - kašelj
 - boleče grlo
 - zamašen nos ali izcedek iz nosu
 - novo izgubo okusa ali vonja.
- okužba pljuč (*pljučnica*). Simptomi lahko vključujejo:
 - zadihanost
 - bolečine v prsnem košu
 - nov pojav kašlja ali poslabšanje obstoječega.
- nenormalne modrice in krvavitve zaradi majhnega števila tipa krvnih celic imenovanih trombociti, ki pomagajo pri strjevanju krvi (*trombocitopenija*).

➔ **Preberite informacije** pod naslovom podpoglavja "Nenormalne modrice in krvavitve" v poglavju 2 tega navodila za uporabo.

- Majhno število belih krvnih celic (*nevtropenija*), kar lahko poveča tveganje za okužbe. Simptomi lahko vključujejo:
 - zvišano telesno temperaturo
 - mrzlico
 - občutek utrujenosti.
- Vročina (*pireksija*). Simptomi lahko vključujejo:
 - mrzlico
 - vročinske oblive.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- okužba pljuč (*pljučnica*) zaradi COVID-19. Simptomi lahko vključujejo:
 - zadihanost ali oteženo dihanje
 - kašelj
 - bolečine v prsnem košu
 - zvišano telesno temperaturo
 - izjemno utrujenost (izčrpanost)
 - zmedenost.

- z infundiranjem povezane reakcije
Nekateri ljudje imajo lahko alergijam podobne reakcije po prejemu infuzije. Te se običajno pojavijo v nekaj minutah ali urah, lahko pa se pojavijo tudi v roku do 24 ur po zdravljenju. Simptomi lahko vključujejo:
 - vročinske oblike
 - mrzlico
 - zvišano telesno temperaturo
 - oteženo dihanje
 - hiter srčni utrip
 - padec krvnega tlaka.
- ➔ **Takoj poiščite zdravniško pomoč**, če menite, da imate reakcijo.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- bolezen krvnih žil v jetrih (*portosinusoidalna žilna bolezen*). To lahko vodi do:
 - nenormalnih jetrnih testov in dolgotrajnih težav, kot je povečan tlak krvnih žil v trebuhu (*portalna hipertenzija*)
 - otekanja krvnih žil (varice) prebavne cevi, ki vodi iz ust v želodec (*požiralnik*)
 - nabiranje tekočine v trebušni votlini, kar lahko povzroči bolečine v trebuhu, pridobivanje telesne mase ali otekanje trebuha (*ascites*).

Drugi neželeni učinki

Pri uporabi zdravila Blenrep, kadar se je dajal skupaj z bortezomibom in deksametazonom in kadar se je dajal skupaj s pomalidomidom in deksametazonom so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Povejte zdravniku ali medicinski sestri, če opazite katerega koli izmed naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- težave z očmi, ki vključujejo:
 - zamegljen vid
 - spremembe površine vašega očesa
 - suhe oči
 - občutljivost na svetlobo (*fotofobija*)
 - občutek, da imate nekaj v očesu (občutek tujka v očesu)
 - draženje oči
 - bolečino v očesu
 - slabši vid
 - zamegljenost leče (*katarakta*).
- ➔ **Preberite informacije** pod naslovom podpoglavja "Težave z očmi" v poglavju 2 tega navodila za uporabo.
- prehlad ali simptomi, podobni prehladu, kot so kašelj, izcedek iz nosu ali boleče grlo (*okužbe zgornjih dihal*)
 - majhno število rdečih krvnih celic, ki prenašajo kisik po krvi (*anemija*), kar povzroča šibkost in utrujenost
 - majhno število belih krvnih celic v krvi, ki pomagajo v boju proti okužbam (*limfopenija*)
 - težko zaspate in težko spite ter imate slabo kakovost spanja (*nespečnost*)
 - poškodba živcev (*nevropatije*)
 - kašelj
 - driska

- siljenje na bruhanje
- zaprtje
- nenormalni krvni testi, ki kažejo na težave z jetri (*alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza in gama glutamiltransferaza*)
- bolečine v sklepih
- bolečine v hrbtu
- občutek utrujenosti (izčrpanost).

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- druge težave z očmi, ki vključujejo:
 - povečano solzenje (*lakrimacija*)
 - dvojni vid (*diplopija*)
 - srbeče oči (*očesni pruritus*)
 - nelagodje v očesu
 - očesne rane, lahko z okužbo (*razjeda roženice*)
 - težave z vidom.
- okužba delov telesa, ki zbirajo in izločajo urin (*okužba sečil*)
- vnetje dihalnih poti v pljučih (*bronhitis*)
- majhno število belih krvnih celic, ki pomagajo v boju proti okužbam (*levkopenija*)
- majhno število belih krvnih celic z zvišano telesno temperaturo (*febrilna levkopenija*)
- majhno število protiteles, imenovanih "imunoglobulini", v krvi, ki pomagajo v boju proti okužbam (*hipogamaglobulinemija*)
- zmanjšan apetit
- oteženo dihanje (*dispneja*)
- bruhanje
- izpuščaji
- nenormalna raven kreatin fosfokinaze v krvi
- penast, kipeč ali mehurčkast urin, kar kaže na visoko raven proteinov v urinu (*albuminurija*)
- šibkost (*astenija*).

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- ponovitev okužbe s hepatitisom B, če ste imeli hepatitis B v preteklosti
- ➔ **Preberite informacije** pod naslovom podpoglavja "Če imate ali ste imeli okužbo s hepatitisom B" v poglavju 2 tega navodila za uporabo.
- Zadihanost (kratka sapa), bolečine v prsnem košu in kašelj zaradi vnetja pljuč (*pnevmonitis*)
- ➔ **Preberite informacije** pod naslovom podpoglavja "Vnetje pljuč" v poglavju 2 tega navodila za uporabo.

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali (pogostnost neznan):

- zmanjšana občutljivost (*hipoestezija*) roženice (prozorna plast na sprednji strani očesa, ki prekriva zenico in šarenico).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Blenrep

Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra so odgovorni za pravilno shranjevanje tega zdravila in ustrezno odstranjevanje neuporabljenega zdravila. Naslednje informacije so namenjene zdravstvenim delavcem.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Rekonstituirano raztopino lahko shranjujete do 4 ure pri sobni temperaturi (20 °C – 25 °C) ali do 4 ure v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Razredčeno raztopino lahko pred uporabo shranjujete v hladilniku (2 °C od 8 °C) do 24 ur. Ne zamrzujte. Če je razredčena raztopina shranjena v hladilniku, jo pred uporabo pustite, da se ogreje na sobno temperaturo. Razredčeno raztopino za infundiranje lahko shranjujete na sobni temperaturi (20 °C do 25 °C) največ 6 ur.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Blenrep

Učinkovina je belantamab mafodotin. Ena viala praška vsebuje 70 mg ali 100 mg belantamab mafodotina. Po rekonstituciji raztopina vsebuje 50 mg belantamab mafodotina na mililiter .

Druge sestavine zdravila so natrijev citrat dihidrat, citronska kislina monohidrat (E330), trehaloza dihidrat, dinatrijev edetat in polisorbata 80 (E433) (glejte poglavje 2, "Zdravilo Blenrep vsebuje polisorbata in natrij").

Izgled zdravila Blenrep in vsebina pakiranja

Zdravilo Blenrep 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat) in zdravilo Blenrep 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat) sta na voljo kot bel do rumen prašek v stekleni viali z gumijastim zamaškom in plastično odstranljivo zaporko. Ena škatla vsebuje eno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

GlaxoSmithKline Trading Services 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 Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Podrobna navodila za uporabo, rokovanje, rekonstitucijo in dajanje

Ime in številko serije uporabljenega zdravila je treba jasno zabeležiti v bolnikovo kartoteko.

Pri rokovanju in pripravi zdravila Blenrep je potrebna previdnost. Sledite postopku za pravilno rokovanje in odstranjevanje zdravil proti raku.

Priprava raztopine za infundiranje

Zdravilo Blenrep je citotoksično zdravilo proti raku. Upoštevati je treba ustrezne postopke za rokovanje. Za rekonstitucijo in redčenje raztopine uporabite aseptični postopek.

Na podlagi bolnikove dejanske telesne mase (kg) izračunajte odmerek (mg), celotni volumen (ml) potrebne raztopine in število potrebnih vial.

Rekonstitucija

1. Vialo/viale zdravila Blenrep vzemite iz hladilnika in jo/jih pustite stati približno 10 minut, da doseže(jo) sobno temperaturo.
2. Vialo, ki vsebuje **70 mg** praška, rekonstituirajte z **1,4 ml** sterilne vode za injekcije, da dobite koncentracijo 50 mg/ml. Previdno vrtite vialo, da se bo prašek lažje raztopil. Ne stresajte!
Vialo, ki vsebuje **100 mg** praška, rekonstituirajte z **2 ml** sterilne vode za injekcije, da dobite koncentracijo 50 mg/ml. Previdno vrtite vialo, da se bo prašek lažje raztopil. Ne stresajte!
3. Rekonstituirano raztopino vizualno pregledajte in preverite, da ne vsebuje delcev in ni spremenjene barve. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do opalescentna, brezbarvna do rumena ali rjava tekočina. Če v rekonstituirani viali opazite druge delce razen prosojnih do belih beljakovinskih delcev, vialo zavržite.

Navodila za redčenje za intravensko uporabo

1. Iz viale odzemi potrebno količino za izračunani odmerek.

2. V infuzijsko vrečko, ki vsebuje 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, dodajte potrebno količino zdravila Blenrep. Razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Končna koncentracija razredčene raztopine mora biti med 0,2 mg/ml in 2 mg/ml. Ne stresajte.
3. Vso rekonstituirano neporabljeno raztopino zdravila Blenrep, ki ostane v viali, zavržite.

Če razredčena raztopina ni uporabljena takoj, je lahko shranjena v hladilniku (2 °C – 8 °C) do 24 ur pred uporabo. Če je razredčena raztopina shranjena v hladilniku, jo pred uporabo pustite, da se ogreje na sobno temperaturo. Razredčena raztopina je lahko shranjena na sobni temperaturi (20 °C – 25 °C) največ 6 ur (to vključuje tudi čas infundiranja).

Navodila za dajanje zdravila

1. Razredčeno raztopino dajte v intravenski infuziji, ki mora trajati preko približno 30 minut; za infundiranje uporabite infuzijski komplet, izdelan iz polivinilklorida ali poliolefina. V primeru, da je čas dajanja daljši od 30 minut, ne presežite dovoljenega 6-urnega trajanja uporabe, vključno s pripravo in dajanjem odmerka.
2. Filtriranje razredčene raztopine ni potrebno. Če pa razredčeno raztopino filtrirate, je priporočljiva uporaba 0,2 µm ali 0,22 µm polietersulfonskega (PES) filtra.

Odlaganje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.