

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Blenrep 70 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Blenrep 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Blenrep 70 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka z proszkiem zawiera 70 mg belantamabu mafodotin.

Po rekonstytucji w 1,4 ml wody do wstrzykiwań, każdy ml roztworu zawiera 50 mg belantamabu mafodotin.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka z roztworem po rekonstytucji zawiera 0,28 mg polisorbatu 80 w 1,4 ml roztworu gotowego do pobrania.

Blenrep 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka z proszkiem zawiera 100 mg belantamabu mafodotin.

Po rekonstytucji w 2 ml wody do wstrzykiwań, każdy ml roztworu zawiera 50 mg belantamabu mafodotin.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka z roztworem po rekonstytucji zawiera 0,4 mg polisorbatu 80 w 2 ml roztworu gotowego do pobrania.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

Liofilizowany proszek barwy białej do żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Blenrep jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim:

- w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden schemat leczenia; i
- w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Blenrep jest rozpoczynane i monitorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Zalecane leczenie wspomagające

Pacjentów należy poddać badaniu okulistycznemu (w tym badaniu ostrości wzroku i badaniu z użyciem lampy szczelinowej), które powinien wykonać okulista, przed podaniem każdej z pierwszych 4 dawek produktu leczniczego Blenrep, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Podawanie produktu leczniczego Blenrep powinno być kontynuowane zgodnie z zalecanym schematem do momentu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Produkt leczniczy Blenrep jest podawany w skojarzeniu z innymi terapiami (patrz Tabela 1). Informacje dotyczące produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym Blenrep patrz punkt 5.1 oraz odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Tabela 1: Zalecany schemat początkowej dawki produktu leczniczego Blenrep w skojarzeniu z innymi terapiami

Terapia skojarzona	Zalecany schemat dawki początkowej
w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd) ^a (długość cyklu = 3 tygodnie)	2,5 mg/kg podawane raz na 3 tygodnie
w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd) (długość cyklu = 4 tygodnie)	Cykl 1: 2,5 mg/kg podawane raz Cykl 2 i kolejne: 1,9 mg/kg podawane raz na 4 tygodnie

^a Bortezomib i deksametazon są podawane w pierwszych 8 cyklach.

W przypadku pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego Blenrep z innego powodu niż działania niepożądane, zalecane jest wznowienie leczenia produktem leczniczym Blenrep w następnym zaplanowanym cyklu leczenia.

W przypadku pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego Blenrep z powodu działań niepożądanych, zalecane jest wznowienie leczenia produktem leczniczym Blenrep w następnym zaplanowanym cyklu leczenia po ustąpieniu działań niepożądanych (patrz Tabela 3).

Modyfikacje dawkowania

Modyfikacje dawki są wymagane u niemal wszystkich pacjentów w celu zapewnienia bezpieczeństwa i tolerancji. Schemat zmniejszenia dawki produktu leczniczego Blenrep przedstawiono w Tabeli 2. Zalecane modyfikacje dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 3.

Tabeli 2: Schemat zmniejszania dawki produktu leczniczego Blenrep

	Skojarzenie z bortezomibem i deksametazonem	Skojarzenie z pomalidomidem i deksametazonem
Zalecany schemat dawki początkowej	2,5 mg/kg co 3 tygodnie	2,5 mg/kg raz w cyklu 1 a następnie 1,9 mg/kg co 4 tygodnie od cyklu 2
Pierwszy poziom zmniejszenia dawki	1,9 mg/kg co 3 tygodnie	1,9 mg/kg co 8 tygodni
Drugi poziom zmniejszenia dawki	NA ^a	1,4 mg/kg co 8 tygodni

NA = nie dotyczy.

^a Nie ma drugiego poziomu zmniejszenia dawki.

Działania niepożądane dotyczące oczu

Zdarzenia dotyczące oczu oceniano na podstawie wyniku badania okulistycznego obejmującego połączenie oceny zmian w obrębie rogówki i najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. Best Corrected Visual Acuity, BCVA). Lekarz prowadzący powinien zapoznać się z wynikami badania okulistycznego pacjenta przed ustaleniem dawki produktu leczniczego Blenrep.

Zmiany w obrębie rogówki mogą występować z lub bez zmian BCVA. Nasilenie działania niepożądanego dotyczącego oczu jest określane w oparciu o działanie zaobserwowane w oku bardziej dotkniętym zmianami, ponieważ nasilenie objawów może być różne w obu oczach.

Ważne jest, aby podczas szacowania redukcji i opóźnienia dawki lekarz brał pod uwagę nie tylko zmiany dotyczące rogówki, ale także zmiany ostrości wzroku i zgłaszane objawy.

Nie należy ponownie zwiększać dawki po jej redukcji z powodu działań niepożądanych dotyczących oczu.

Ponowne zwiększenie dawki po jej redukcji z powodu działań niepożądanych nie dotyczących oczu, jeśli dotyczy, powinno następować w oparciu o ocenę kliniczną.

Tabela 3. Zalecane modyfikacje dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Nasilenie^a	Zalecane modyfikacje dawkowania
Zaburzenia oka ^b (patrz punkt 4.4)	<p>Łagodne (Stopień 1.) <i>Wyniki badania rogówki</i> Łagodna powierzchowna, punktowa keratopatia ze stwierdzonym pogorszeniem w stosunku do stanu przed rozpoczęciem leczenia, objawowa lub bezobjawowa.</p> <p><i>Zmiana w BCVA</i> Pogorszenie ostrości widzenia o 1 linię na tablicach Snellena w stosunku do stanu przed rozpoczęciem leczenia.</p>	Kontynuowanie leczenia z zastosowaniem dotychczasowej dawki.
	<p>Umiarkowane (Stopień 2.) <i>Wyniki badania rogówki</i> Umiarkowana powierzchowna, punktowa keratopatia, niejednolite złogi przypominające mikrocyсты, obwodowe podnabłonkowe zmętnienie rogówki, lub nowe obwodowe zmętnienia miąższu rogówki.</p> <p><i>Zmiana w BCVA</i> Pogorszenie ostrości widzenia o 2 linie w stosunku do stanu przed rozpoczęciem leczenia (i ostrość wzroku w skali Snellena nie gorsza niż 20/200).</p> <p>Lub</p> <p>Ciężkie (Stopień 3.) <i>Wyniki badania rogówki</i> Ciężka powierzchowna, punktowa keratopatia, rozproszone złogi przypominające mikrocyсты obejmujące centralną część rogówki, centralne podnabłonkowe zmętnienie rogówki, lub nowe centralne zmętnienia miąższu rogówki.</p> <p><i>Zmiana w BCVA</i> Pogorszenie ostrości widzenia o 3 linie w stosunku do stanu przed rozpoczęciem leczenia (i ostrość wzroku w skali Snellena nie gorsza niż 20/200).</p>	Przerwać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów stwierdzonych w badaniu rogówki i zmian w BCVA do łagodnego lub ich ustąpienia. Wznowić leczenie zgodnie z pierwszym poziomem zmniejszenia dawki jak w Tabeli 2. Jeśli przed rozpoczęciem cyklu 2 dla Bpd zostanie stwierdzona toksyczność, należy w cyklu 2 i wszystkich następnym cyklach stosować dawkę 1,9 mg/kg co 4 tygodnie.

Działanie niepożądane	Nasilenie ^a	Zalecane modyfikacje dawkowania
	<p>Uszkodzenie nabłonka rogówki takie jak owrzodzenie rogówki lub zmiany w BCVA z ostrością wzroku gorszą niż 20/200 (Stopień 4)</p> <p><i>Wyniki badania rogówki</i> Uszkodzenie nabłonka rogówki takie jak owrzodzenie rogówki^b.</p> <p><i>Zmiana w BCVA</i> Pogorszenie ostrości wzroku w skali Snellena do gorszej niż 20/200).</p>	<p>Przerwać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów stwierdzonych w badaniu rogówki i zmian w BCVA do łagodnego lub ich ustąpienia. Wznówić leczenie zgodnie z pierwszym poziomem zmniejszenia dawki (level 1) dla BVd i zgodnie z drugim poziomem zmniejszenia dawki (level 2) dla BPd, jak w Tabeli 2, jeśli dotyczy.</p> <p>W razie ulegających nasileniu objawów niepoddających się odpowiedniemu postępowaniu, należy rozważyć trwałe zaprzestanie leczenia.</p>
<p>Małopłytkowość^c (patrz punkt 4.4)</p>	<p>Stopień 3.</p>	<p>Bez krwawienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów stosujących dawkę 2,5 mg/kg mc., zmniejszyć dawkę produktu Blenrep do 1,9 mg/kg mc. Dla BVd można rozważyć powrót do poprzedniej dawki, jeśli właściwe, gdy małopłytkowość powróci do Stopnia 2. lub niższego. • U pacjentów stosujących dawkę 1,9 mg/kg mc., lub niższą kontynuować leczenie z zastosowaniem dotychczasowej dawki. <p>Z krwawieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wstrzymać leczenie Blenrep do uzyskania poprawy do Stopnia 2. lub niższego. U pacjentów stosujących poprzednio dawkę 2,5 mg/kg mc., wznówić stosowanie Blenrep w dawce 1,9 mg/kg mc. U pacjentów stosujących dawkę 1,9 mg/kg mc., lub niższą wznówić leczenie z zastosowaniem dotychczasowej dawki. <p>Należy rozważyć zastosowanie leczenia wspomagającego (np. transfuzji) zgodnie ze wskazaniem klinicznym i lokalną praktyką.</p>
	<p>Stopień 4.</p>	<p>Przerwać stosowanie produktu Blenrep Rozważyć wznowienie po powrocie małopłytkowości do Stopnia 3. lub niższego, i tylko w przypadku braku czynnego krwawienia w momencie wznowienia leczenia. U pacjentów</p>

Działanie niepożądane	Nasilenie ^a	Zalecane modyfikacje dawkowania
		stosujących poprzednio dawkę 2,5 mg/kg mc., wznowić stosowanie Blenrep w dawce 1,9 mg/kg mc. U pacjentów stosujących dawkę 1,9 mg/kg mc., lub niższą wznowić leczenie z zastosowaniem dotychczasowej dawki.
Reakcje związane z infuzją (patrz punkt 4.4)	Stopień 2.	Przerwać infuzję i zapewnić leczenie wspomagające. Po redukcji nasilenia objawów do Stopnia 1. lub niższego, kontynuować infuzję z szybkością zmniejszoną co najmniej o 50% i rozważyć premedykację.
	Stopień 3.	Przerwać infuzję i zapewnić leczenie wspomagające. Po ustąpieniu objawów, kontynuować infuzję ze zmniejszoną szybkością. Przy następnej infuzji rozważyć premedykację.
	Stopień 4.	Trwale zaprzestać stosowania Blenrep. <ul style="list-style-type: none"> W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub zagrażającej życiu reakcji związanej z infuzją, zaprzestać podawania wlewu i wszcząć odpowiednie działania ratunkowe.
Zapalenie płuc (patrz punkt 4.8)	Stopień ≥ 3 .	Trwale zaprzestać stosowania Blenrep.
Inne działania niepożądane (patrz punkt 4.4)	Stopień 3.	Przerwać stosowanie produktu Blenrep do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do Stopnia 1. lub niższego. U pacjentów stosujących poprzednio dawkę 2,5 mg/kg mc., wznowić stosowanie Blenrep w dawce 1,9 mg/kg mc. U pacjentów stosujących dawkę 1,9 mg/kg mc. lub niższą, kontynuować leczenie z zastosowaniem dotychczasowej dawki.
	Stopień 4.	Rozważyć trwale zaprzestanie stosowania Blenrep. W przypadku kontynuacji leczenia, wstrzymać stosowanie produktu Blenrep do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do Stopnia 1. lub niższego. U pacjentów stosujących poprzednio dawkę 2,5 mg/kg mc., wznowić stosowanie Blenrep w dawce 1,9 mg/kg mc. U pacjentów stosujących dawkę 1,9 mg/kg mc., lub niższą kontynuować leczenie z zastosowaniem dotychczasowej dawki.

BCVA = najlepsza skorygowana ostrość wzroku; BpD = Blenrep w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem; BVd = Blenrep w skojarzeniu z bortezumibem i deksametazonem.

- ^a Działania niepożądane nie dotyczące oczu, sklasyfikowano na podstawie powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) opracowanych przez Narodowy Instytut Onkologii (ang. National Cancer Institute).
- ^b Uszkodzenie rogówki może prowadzić do owrzodzeń rogówki. Owrzodzenie rogówki, z definicji, oznacza uszkodzenie nabłonka z naciekiem podścieliskowym.
- ^c Jeśli małopłytkowość jest związana z chorobą, nie towarzyszy jej krwawienie i po transfuzji liczba płytek wynosi $>25 \times 10^9/l$, należy rozważyć kontynuowanie leczenia z zastosowaniem dotychczasowej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (patrz punkty 4.8 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (eGFR 60-89 mL/min), umiarkowanymi (eGFR 30-59 ml/min), ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGRF <30 ml/min niewymagającymi stosowania dializ) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (eGRF <15 ml/min wymagającymi stosowania dializ) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające górną granicę normy [GGN], ale nie większe niż $1,5 \times$ GGN i jakakolwiek aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] lub stężenie bilirubiny całkowitej \leq GGN z aktywnością AspAT $>$ GGN). Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej większe niż $1,5 \times$ GGN do $\leq 3,0 \times$ GGN i jakakolwiek aktywność AspAT) i brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej większe niż $3,0 \times$ GGN i jakakolwiek aktywność AspAT) do wydania zaleceń dotyczących dawkowania. Produkt leczniczy Blenrep może być stosowany u tych pacjentów tylko wtedy gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkt 5.2).

Masa ciała

Dawka produktu leczniczego Blenrep jest określana na podstawie początkowej masy ciała i badania dotyczyły pacjentów o masie ciała 37 do 170 kg (patrz punkt 5.2). W przypadku zmiany masy ciała $>10\%$, należy ponownie obliczyć dawkę w oparciu o aktualną masę ciała w momencie dawkowania.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Blenrep nie ma odpowiedniego zastosowania w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Blenrep jest przeznaczony do podawania wyłącznie w infuzji dożylniej przez około 30 minut z zastosowaniem pompy infuzyjnej i zestawu do infuzji wykonanego z polichlorku winylu lub poliolefin. W przypadku wystąpienia reakcji związanej z infuzją (IRR) czas podawania może być wydłużony powyżej 30 minut, pod warunkiem, że całkowity czas obejmujący przygotowanie i podanie dawki, nie przekroczy dozwolonego 6-godzinnego okresu.

Produktu leczniczego Blenrep nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub bolusie.

Produkt leczniczy Blenrep musi być rozcieńczony przed podaniem.

Filtrowanie roztworu po rozcieńczeniu nie jest wymagane, jednak jeśli roztwór po rozcieńczeniu jest filtrowany, zaleca się zastosowanie filtra polieterosulfonowego (PES) o wielkości porów $0,2 \mu\text{m}$ lub $0,22 \mu\text{m}$.

W celu zapoznania się z instrukcją rozcieńczenia, ostrzeżeniami przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego, obsługą i utylizacją fiolek, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Działania niepożądane dotyczące oczu

Działania niepożądane dotyczące oczu (np.: niewyraźne widzenie, suchość oka, podrażnienie oka, światłowstręt) obserwowano podczas stosowania produktu Blenrep. Najczęściej zgłaszane wyniki badania rogówki obejmują punktową powierzchowną keratopatię, zmiany nabłonkowe przypominające mikrocysty i zmętnienie, z towarzyszącymi lub nie zmianą ostrości wzroku, lub objawami. Klinicznie istotne zmiany ostrości wzroku mogą powodować trudności w prowadzeniu pojazdów lub obsługiwaniu maszyn (patrz punkt 4.7 i 4.8). Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia objawów dotyczących wzroku czasowo unikali wykonywania czynności takich, jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.7) oraz aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie zmiany w widzeniu. Zaleca się regularne monitorowanie okulistyczne.

Lekarz powinien także zachęcać pacjentów do zgłaszania jakichkolwiek objawów dotyczących oczu. Badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości wzroku i badanie z użyciem lampy szczelinowej, należy przeprowadzić przed podaniem każdej z pierwszych 4 dawek produktu leczniczego Blenrep i podczas całej terapii zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Pacjentom należy zalecić stosowanie sztucznych łez niezawierających konserwantów przynajmniej 4 razy na dobę podczas leczenia. Pacjenci powinni unikać stosowania soczewek kontaktowych do czasu zakończenia leczenia. Opatrunkowe soczewki kontaktowe mogą być stosowane zgodnie z zaleceniem okulisty.

U pacjentów, u których stwierdzono zmiany w badaniu rogówki (keratopatie takie jak powierzchowna, punktowa keratopatia lub złogi przypominające mikrocysty) z równocześnie występującą lub nie zmianą ostrości wzroku mogą wymagać modyfikacji dawkowania (opóźnienie podania i (lub) zmniejszenie dawki) lub zakończenia leczenia, w zależności od nasilenia objawów (patrz Tabela 3).

Zgłaszano przypadki zmian w podnabłonkowym splocie nerwowym rogówki (np. fragmentacja włókien nerwowych i utrata włókien nerwowych) powodujące niedoczulicę rogówki, oraz przypadki owrzodzeń rogówki (wrzodziejące i infekcyjne zapalenie rogówki) (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach należy pilnie wdrożyć leczenie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi pod nadzorem okulisty. Leczenie produktem Blenrep należy przerwać do czasu wyleczenia owrzodzenia rogówki (patrz Tabela 3).

Małopłytkowość

Zdarzenia związane ze zmniejszoną liczbą płytek krwi (małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi) były zgłaszane podczas stosowania produktu leczniczego Blenrep. Małopłytkowość może prowadzić do ciężkich krwawień, w tym krwawień z przewodu pokarmowego i krwawień śródczaszkowych (patrz punkt 4.8).

Parametry pełnej morfologii krwi z rozmazem i liczbą płytek krwi powinny być często monitorowane przez cały okres leczenia. U pacjentów z małopłytkowością Stopnia 3. lub 4., lub przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe może być konieczne częstsze wykonywanie badań i opóźnienie podania lub zmniejszenie dawki (patrz Tabela 3). Leczenie wspomagające (np. przetoczenie płytek krwi) może być wdrożone zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

Reakcje związane z infuzją

Podczas stosowania produktu leczniczego Blenrep obserwowano reakcje związane z infuzją (ang. infusion-related reactions, IRR). Większość IRR było Stopnia 1. lub 2. i zostało wyleczonych tego samego dnia (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas podawania wystąpią reakcje związane z infuzją Stopnia 2. lub wyższego, należy zmniejszyć szybkość wlewu lub przerwać infuzję, w zależności od nasilenia objawów. Należy wdrożyć odpowiednie leczenie i kontynuować infuzję ze zmniejszoną szybkością, jeśli stan pacjenta jest stabilny. Jeśli wystąpią IRR Stopnia 2. lub wyższego, przed kolejnymi infuzjami należy rozważyć premedykację (patrz Tabela 3).

Nieinfekcyjne zapalenie płuc

Po zastosowaniu produktu Blenrep obserwowano przypadki nieinfekcyjnego zapalenia płuc, w tym zakończone zgonem. Pacjenci z nowymi lub nasilającymi się objawami płucnymi o nieznanym etiologii (np. kaszel, duszność) muszą być poddani ocenie w celu wykluczenia ewentualnego nieinfekcyjnego zapalenia płuc. W przypadku podejrzenia wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc Stopnia 3. lub wyższego, zalecane jest zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Blenrep i wdrożenie odpowiedniego leczenia.

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) może wystąpić u pacjentów leczonych produktami leczniczymi skierowanymi bezpośrednio przeciwko limfocytom B, w tym produktem leczniczym Blenrep, i w niektórych przypadkach może skutkować wystąpieniem piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby, i zgonu. Pacjenci z pozytywnym wynikiem serologicznym HBV muszą być monitorowani klinicznie i laboratoryjnie w celu wykrycia oznak reaktywacji HBV zgodnie z zaleceniami klinicznymi. U pacjentów aktualnie leczonych Blenrep, u których stwierdzono reaktywację HBV, leczenie produktem leczniczym Blenrep musi być przerwane i pacjenci muszą być leczeni zgodnie z zaleceniami klinicznymi.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Polisorbat 80

Ten produkt leczniczy zawiera polisorbat 80 (E433), który może powodować reakcje alergiczne. Każda fiolka 70 mg zawiera 0,28 mg polisorbatu 80 (E433) w 1,4 ml roztworu gotowego do pobrania, a każda fiolka 100 mg zawiera 0,4 mg polisorbatu 80 (E433) w 2 ml roztworu gotowego do pobrania.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Na podstawie dostępnych danych *in vitro* i pochodzących z badań klinicznych, ryzyko farmakokinetycznych i farmakodynamicznych interakcji belantamabu mafodotinu z innymi produktami leczniczymi jest niewielkie. Kliniczne oceny farmakokinetyczne belantamabu mafodotinu w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem, pomalidomidem i (lub) deksametazonem nie wykazały klinicznie istotnych interakcji „lek-lek” między belantamabem mafodotinu a tymi drobnocząsteczkowymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Blenrep u kobiet w wieku rozrodczym musi zostać wykonany test ciążowy. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia produktem Blenrep i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Mężczyźni

Mężczyźni mający partnerki w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia produktem Blenrep i przez co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania belantamabu mafodotinu u kobiet w ciąży. Na podstawie mechanizmu działania składnika cytotoksycznego, monometylo-aurystatyny F (MMAF), belantamab mafodotinu po podaniu u kobiet w ciąży może powodować uszkodzenia zarodka i płodu (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny G (IgG) przenikają przez barierę łożyskową, i z tego powodu belantamab mafodotinu, będący IgG, może być przekazywany przez matkę rozwijającemu się płodowi.

Produkt leczniczy Blenrep nie jest zalecany do stosowania u kobiet w ciąży, chyba że korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym ryzykiem dla płodu. W razie konieczności wdrożenia leczenia u kobiety w ciąży, musi być ona wyraźnie poinformowana o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy belantamab mafodotinu przenika do mleka ludzkiego. Immunoglobulina G (IgG) jest obecna w mleku ludzkim w niewielkich ilościach. Ponieważ belantamab mafodotinu jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG i mając na względzie jego mechanizm działania, może on potencjalnie powodować ciężkie działania niepożądane u noworodków karmionych piersią przez leczone matki.

Produkt leczniczy Blenrep nie jest przeznaczony do stosowania w czasie karmienia piersią i należy unikać karmienia piersią przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Blenrep.

Płodność

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

Z tego względu kobietom w wieku rozrodczym i mężczyznom leczonym produktem Blenrep, którzy w przyszłości mogą planować posiadanie dzieci, lekarz może doradzić w sprawie zachowania płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Blenrep wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjenci muszą być poinformowani o konieczności zachowania ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn podczas stosowania produktu leczniczego Blenrep, ponieważ może on wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn z powodu wpływu na ostrość wzroku i inne działania niepożądane dotyczące oczu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (jakiegokolwiek stopnia) były zmiany stwierdzone w badaniu rogówki (w tym keratopatia (84%), zmniejszenie ostrości wzroku (81%), małopłytkowość (62%), niewyraźne widzenie (52%), suchość oka (36%), uczucie ciała obcego w oku (32%), światłowstręt (30%), podrażnienie oka (28%), neutropenia (27%), niedokrwistość (23%) biegunka (23%) neuropatie (23%) i ból oka (21%).

Najczęściej obserwowanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były zapalenie płuc (9%), gorączka (4%), COVID-19 (3%), zapalenie płuc związane z COVID-19 (3%) i małopłytkowość (2%).

Odsetek badanych, u których przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych wyniósł 24%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zaprzestania leczenia były zdarzenia dotyczące oka (7%).

Częstość zmniejszania dawki z powodu działań niepożądanych wyniosła 63%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki były zdarzenia dotyczące oka (39%), małopłytkowość (12%) zmniejszenie liczby płytek krwi (6%), bezsenność (5%), obwodowa neuropatia czuciowa (5%), neuropatia obwodowa (5%), neutropenia (4%), zmęczenie (3%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (2%).

Częstość opóźnienia podania dawki leczenia z powodu działań niepożądanych wyniosła 83%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do opóźnienia podania dawki były zdarzenia dotyczące oka (67%), małopłytkowość (16%), COVID-19 (11%), zmniejszona liczba płytek krwi (8%), neutropenia (8%), zakażenie górnych dróg oddechowych (7%), zapalenie płuc (7%), biegunka (4%), gorączka (4%), zmniejszona liczba granulocytów obojętnochłonnych (4%), obwodowa neuropatia czuciowa (4%), zapalenie oskrzeli (3%), zapalenie płuc związane z COVID-19 (3%), zaćma (3%), neuropatia obwodowa (3%) i zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (3%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych opiera się na częstości występowania zdarzeń niepożądanych z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów ze szpiczakiem mnogim narażonych na belantamab mafodotin, w przypadku których, po dokładnej ocenie, związek przyczynowy między produktem leczniczym, a zdarzeniem niepożądanym jest co najmniej uzasadnioną możliwością.

Bezpieczeństwo stosowania belantamabu mafodotin było oceniane u więcej niż 7500 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w tym u 516 pacjentów którzy otrzymywali belantamab mafodotin w potrójnym skojarzeniu w badaniu DREAMM-6 (otwarte badanie fazy I/II dotyczące ustalenia dawki), badaniach DREAMM-7 i DREAMM-8 oraz u 312 pacjentów, którzy otrzymywali belantamab mafodotin jako monoterapię w badaniach DREAMM-2 i DREAMM-3. Uwzględniono również działania niepożądane występujące u pacjentów po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały przedstawione w Tabeli 4 według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

W każdej grupie działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstości są zdefiniowane jako:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: od $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Rzadko: od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Nieznana: częstość nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych

Tabela 4. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu

do obrotu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych belantamabem mafodotin

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania	Występowanie (%)	
			Jakikolwiek stopień	Stopień 3.-4.
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	COVID-19	Bardzo często	18	3
	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Bardzo często	15	<1
	Zapalenie płuc	Bardzo często	13	7
	Zakażenie dróg moczowych	Często	9	2
	Zapalenie oskrzeli	Często	5	<1
	zapalenie płuc związane z COVID-19	Często	3	2
	Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B	Niezbyt często	<1	<1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość ^a	Bardzo często	62	47
	Neutropenia ^b	Bardzo często	27	22
	Niedokrwistość	Bardzo często	23	12
	Limfopenia ^c	Bardzo często	10	7
	Leukopenia ^d	Często	9	4
	Gorączka neutropeniczna	Często	1	1
Zaburzenia układu immunologicznego	Hipogammaglobulinemia	Często	2	<1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Często	8	<1
Zaburzenia psychiatryczne	Bezsenna	Bardzo często	13	1
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatie ^e	Bardzo często	23	2
Zaburzenia oka	Zmiany w wynikach badania rogówki (w tym keratopatia) ^{e, f, g}	Bardzo często	84	62
	Zmniejszenie ostrości widzenia ^f	Bardzo często	81	50
	Niewyraźne widzenie	Bardzo często	52	13
	Suche oko	Bardzo często	36	5
	Uczucie ciała obcego w oku	Bardzo często	32	2
	Światłowstręt	Bardzo często	30	1
	Podrażnienie oka	Bardzo często	28	3
	Ból oka	Bardzo często	21	<1
	Zaćma	Bardzo często	13	4
	Zaburzenie widzenia	Często	8	5
	Zwiększone łzawienie	Często	5	<1
	Podwójne widzenie	Często	3	<1
	Świąd oka	Często	2	<1
	Dyskomfort oczny	Często	1	<1
Wrzodziejące zapalenie rogówki ^h	Często	1	<1	

	Niedoczulica rogówki	Nieznana	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Bardzo często	11	<1
	Duszność	Często	9	1
	Nieinfekcyjne zapalenie płuc	Niezbyt często	<1	<1
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często	23	2
	Nudności	Bardzo często	17	<1
	Zaparcie	Bardzo często	15	<1
	Wymioty	Często	7	<1
Zaburzenia dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	Bardzo często	15	2
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Bardzo często	13	3
	Zwiększona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy	Bardzo często	11	5
	Choroba naczyń zatokowo-wrotnych ⁱ	Niezbyt często	<1	<1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często	4	<1
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów ^d	Bardzo często	11	<1
	Ból pleców	Bardzo często	11	1
	Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej	Często	3	1
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Albuminuria ^j	Często	3	<1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Bardzo często	19	3
	Gorączka	Bardzo często	18	<1
	Astenia	Często	6	1
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją ^k	Bardzo często	11	<1

^a W tym małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.

^b W tym neutropenia i zmniejszona liczba neutrofilii.

^c W tym limfopenia i zmniejszona liczba limfocytów.

^d W tym leukopenia i zmniejszona liczba białych krwinek.

^e W tym obwodowa neuropatia czuciowa, neuropatia obwodowa, nerwoból, polineuropatia, obwodowa neuropatia ruchowa, utrata czucia, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa.

^f Na podstawie wyników badania okulistycznego.

^g Obejmuje powierzchowną punktową keratopatię, zmiany nabłonkowe przypominające mikrotorbiele, punktowy wzór barwienia wirowego (ang. stippled vortex staining pattern), podnabłonkowe zmętnienie rogówki, uszkodzenie nabłonka rogówki i zmętnienie zrębu rogówki ze zmianami ostrości wzroku lub bez.

^h W tym infekcyjne i wrzodziejące zapalenie rogówki.

ⁱ Objawy przedmiotowe lub podmiotowe mogą obejmować nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, nadciśnienie wrotne, żylaki i wodobrzusze.

^j W tym albuminuria, obecność albumin w moczu, zwiększenie stosunku albumin w moczu do kreatyniny oraz mikroalbuminuria.

^k W tym działania niepożądane określone jako mające związek z infuzją. Reakcje związane z infuzją mogą obejmować m.in. gorączkę, dreszcze, biegunkę, nudności, astenię, nadciśnienie tętnicze, letarg, tachykardię.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane dotyczące oka

W zbiorczych zestawieniach danych z 3 badań dotyczących belantamabu mafodotin w skojarzeniu z innymi terapiami (n = 516), DREAMM-6 (otwarte badanie I/II fazy, badanie dotyczące określenia dawki), DREAMM-7 i DREAMM-8, objawy dotyczące oczu były zgłaszane i uwzględniane w wynikach badania okulistycznego i działaniach niepożądanych dotyczących oczu.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (>25%) były obniżona ostrość widzenia (90%), zmiany dotyczące rogówki, stwierdzone na podstawie wyników badania okulistycznego (89%), niewyraźne widzenie (62%), suchość oka (44%), uczucie ciała obcego w oczach (40%), światłowstręt (37%), podrażnienie oka (35%) i ból oka (27%).

Zmiany dotyczące rogówki (keratopatie, takie jak powierzchowna punktowa keratopatia i złogi przypominające mikrocysty) były zgłaszane na podstawie wyników badania okulistycznego jako stopień 1. u 5% pacjentów, stopień 2. u 14%, stopień 3. u 59% i stopień 4. u 12%. Przypadki owrzodzenia rogówki (wrzodziejące i infekcyjne zapalenie rogówki) zgłaszano u <1% pacjentów (n = 5). Co najmniej 1 wynik badania rogówki lub zdarzenie związane z BCVA (stopień ≥2.) zgłoszono u 86% pacjentów.

Tabela 5 zawiera podsumowanie pogorszenia widzenia u pacjentów z prawidłowym początkowym widzeniem (równoważna ostrości wzroku wg tablic Snellena 20/25 lub lepsza w co najmniej jednym oku) oraz wyniki badania rogówki na podstawie zbiorczych danych dotyczących belantamabu mafodotin w skojarzeniu z innymi terapiami.

Tabela 5: Mediana czasu trwania i ustąpienie pierwszych zdarzeń dotyczących oczu w badaniach klinicznych (DREAMM-6, DREAMM-7, DREAMM-8; n = 516)

	Obustronne zmniejszenie BCVA		Wyniki badania rogówki (zdarzenia stopnia 2.+)
	20/50 lub gorszy	20/200 lub gorszy	
Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie, n (%)	161 (31)	8 (2)	423 (82)
Mediana czasu do pierwszego wystąpienia (dni)	85	99	43
Poprawa pierwszego zdarzenia ^a , n (%)	155 (96)	8 (100)	NIE
Ustąpienie pierwszego zdarzenia ^b , n (%)	145 (90) ^c	6 (75) ^c	355 (84) ^d
Mediana czasu do ustąpienia pierwszego zdarzenia, dni (zakres)	57 (8; 908)	86,5 (22; 194)	106 (8; 802)
Trwające pierwsze zdarzenie ^b , n (%)	16 (10)	2 (25)	68 (16)
Leczenie i trwająca obserwacja, n (%)	3 (2)	-	4 (<1)
Przerwanie leczenia i trwająca obserwacja, n (%)	2 (1)	-	8 (2)
Przerwanie leczenia i zakończenie obserwacji, n (%)	11 (7)	2 (25)	56 (13)

NA = Nie dotyczy.

^a Poprawa została zdefiniowana jako niewystępowanie BCVA 20/50 lub 20/200, lub gorszej w co najmniej jednym oku.

^b W momencie odcięcia danych (DREAMM-6: 28.02.2023; DREAMM-7: 02.10.2023; DREAMM-8: 29.01.2024).

^c Poprawę BCVA określono jako 20/25 lub lepszą w co najmniej jednym oku.

^d Ustąpienie zmian w badaniu rogówki określono jako stopień 1. lub niższy na podstawie wyników badania okulistycznego.

Reakcje związane z infuzją

W badaniach DREAMM-6, DREAMM-7 i DREAMM-8 (n = 516) częstość występowania reakcji związanych z infuzją (ang. infusion-related reaction, (IRR)) wynosiła 6%. Prawie wszystkie reakcje związane z infuzją zostały zgłoszone jako stopień 1. (2%) i stopień 2. (4%), podczas gdy u <1% pacjentów zgłoszono IRR stopnia 3. Jeden pacjent przerwał leczenie z powodu reakcji związanych z infuzją. Częstość występowania reakcji związanych z infuzją wynosiła 4% podczas pierwszej infuzji, <1% podczas drugiej infuzji i 2% podczas kolejnych infuzji. Reakcje związane z infuzją opanowano u 3% pacjentów poprzez zmniejszenie dawki, a u 41% poprzez opóźnienie podania dawki, podczas gdy 50% pacjentów wymagało dodatkowej premedykacji.

Małopłytkowość

W badaniach DREAMM-6, DREAMM-7 i DREAMM-8 (n = 516) zdarzenia związane ze zmniejszoną liczbą płytek krwi (małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi) wystąpiły u 74% pacjentów. Zdarzenia związane ze zmniejszoną liczbą płytek krwi stopnia 2. wystąpiły u 10% pacjentów, stopnia 3. u 26%, a stopnia 4. u 33%. Klinicznie istotne krwawienie (\geq stopnia 2.) wystąpiło u 5% pacjentów ze współistniejącą obniżoną liczbą płytek krwi (stopień 3. do 4.). Te klinicznie istotne zdarzenia dotyczące krwawienia obejmowały: małopłytkowość, zmniejszenie liczby płytek krwi, krwawienie z nosa, krwotok z dróg moczowych, krwotok hemoroidalny, krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z jamy ustnej, krwotok mózgowy i krwiomocz i były stopnia 2. u <1%, stopnia 3. u 2%, stopnia 4. u 3% i stopnia 5. u <1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia trombocytopenii wynosiła 8 dni (zakres: 1, 659). Mediana czasu pierwszego wystąpienia małopłytkowości wynosiła 15 dni (zakres: 1, 361). Małopłytkowość leczono u 35% pacjentów poprzez zmniejszenie dawki i u 44% poprzez opóźnienie podania dawki, podczas gdy 2% wymagało trwałego zaprzestania leczenia.

Zakażenia

W badaniach DREAMM-6, DREAMM-7 i DREAMM-8 (n = 516), COVID-19 zgłoszono u 23% pacjentów, z czego 4% w stopniu 3. i <1% w stopniu 4. U mniej niż 1% pacjentów z COVID-19 zakończyło się zgonem, u <16% wystąpiło zdarzenie wymagające opóźnienia dawki, a u <1% wymagało trwałego zaprzestania leczenia.

W badaniach DREAMM-6, DREAMM-7 i DREAMM-8 (n = 516) zapalenie płuc zgłoszono u 18% pacjentów, z czego 9% w stopniu 3. i <1% w stopniu 4. 2% przypadków zapalenia płuc zakończyło się zgonem, w <1% wymagało zmniejszenia dawki, w 11% doprowadziło do opóźnienia podania dawki, a w 2% wymagało trwałego zaprzestania leczenia.

W badaniach DREAMM-6, DREAMM-7 i DREAMM-8 (n = 516) zapalenie płuc związane z COVID-19 zgłoszono u 5% pacjentów, z czego 3% w stopniu 3. i <1% w stopniu 4. U 1% pacjentów zakończyło się zgonem, u 4% wystąpiło zdarzenie wymagające opóźnienia dawki, a u <1% wymagało trwałego zaprzestania leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach DREAMM-6, DREAMM-7 i DREAMM-8 (n = 516) 226 pacjentów było w wieku poniżej 65 lat, 211 pacjentów było w wieku od 65 do mniej niż 75 lat, a 79 pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 45% pacjentów w wieku poniżej 65 lat, w porównaniu z 60% u pacjentów w wieku od 65 do mniej niż 75 lat i 56% u osób w wieku 75 lat lub starszych. Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym było zapalenie płuc zgłaszane u 9% pacjentów w wieku poniżej 65 lat, 17% w grupie wiekowej od 65 do poniżej 75 lat i 9% w grupie 75 lat i starszych.

Zdarzenia dotyczące oczu (stopnia 3. lub 4.) wystąpiły u 76% pacjentów w wieku poniżej 65 lat, w porównaniu z 79% u osób w wieku od 65 do mniej niż 75 lat i 71% u osób w wieku 75 lat lub starszych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane specyficzne leczenie w razie przedawkowania belantamabu mafodotinu. W przypadku podejrzenia przedawkowania, pacjenta należy obserwować pod kątem wystąpienia niepożądanych objawów przedmiotowych i podmiotowych i wdrożyć leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Belantamab mafodotinu jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 kappa skoniugowanym z produktem cytotoksycznym mcMMAF. Belantamab mafodotinu wiąże się z antygenem dojrzewania komórek B (B cell maturation antigen, BCMA) na powierzchni komórki i szybko ulega internalizacji. Wewnątrz komórki nowotworowej uwalniany jest produkt cytotoksyczny (cys-mcMMAF), który zakłóca funkcjonowanie sieci mikrotubul, prowadząc do zatrzymania cyklu komórkowego i do apoptozy. Przeciwciała zwiększa również rekrutację i aktywację komórek efektorowych, zabija komórki guza poprzez zależną od przeciwciała cytotoksyczność komórkową i fagocytozę. Apoptozie indukowanej przez belantamab mafodotinu towarzyszą markery immunogennej śmierci komórki, które mogą wspomagać adaptacyjną odpowiedź immunologiczną na komórki nowotworu.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

Belantamab mafodotinu lub cys-mcMMAF nie powodowały znaczącego wydłużenia odstępu QTc (>10 ms) po podaniu dawek do 3,4 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie.

Immunogenność

Przeciwciała przeciwekowe (ADA) były wykrywane rzadko. Nie zaobserwowano wpływu ADA na farmakokinetykę, skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie DREAMM-7: belantamab mafodotinu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania belantamabu mafodotinu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd) oceniano w wielośrodkowym, randomizowanym (1:1), otwartym badaniu III fazy przeprowadzonym u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (MM), u których doszło do nawrotu choroby po leczeniu co najmniej jedną wcześniejszą linią leczenia.

W grupie BVd (N = 243) pacjenci otrzymywali belantamab mafodotinu w dawce 2,5 mg/kg mc. w infuzji dożylniej co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu; bortezomib w dawce 1,3 mg/m²

(podskórnio) w dniach 1., 4., 8. i 11. cykli od 1. do 8. (cykle 21-dniowe) oraz deksametazon w dawce 20 mg (w infuzji dożylniej lub doustnie) w dniu leczenia bortezomibem i w dniu po nim. W grupie leczenia daratumumabem, bortezomibem i deksametazonem (DVd) (N = 251) pacjenci otrzymywali daratumumab w dawce 16 mg/kg mc. (IV) co tydzień w cyklach od 1. do 3., co 3 tygodnie w cyklach od 4. do 8., i co 4 tygodnie w cyklach ≥ 9 . Schematy leczenia deksametazonem i bortezomibem były takie same w obu grupach. Leczenie kontynuowano w obu grupach do progresji choroby, zgonu, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody lub zakończenia badania. Pacjentów stratyfikowano według zrewidowanego indeksu prognostycznego dla szpiczaka mnogiego (ang. Revised International Staging System (R-ISS)), wcześniejszej ekspozycji na bortezomib oraz liczby wcześniejszych linii leczenia.

Kluczowymi kryteriami kwalifikacji do badania były: potwierdzone rozpoznanie szpiczaka mnogiego (MM) zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG), wcześniejsze leczenie co najmniej 1 linią leczenia szpiczaka mnogiego oraz udokumentowana progresja choroby w trakcie lub po ostatnim leczeniu. Pacjenci byli wyłączeni z badania z powodu nietolerancji bortezomibu, oporności na bortezomib podawany dwa razy w tygodniu, wcześniejszego leczenia ukierunkowanego na BCMA, trwającej neuropatii obwodowej stopnia ≥ 2 lub bólu neuropatycznego, lub choroby nabłonka rogówki, z wyjątkiem łagodnej keratopatii punktowej.

Pierwszorzędownym kryterium skuteczności była ocena czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oceniana przez zaślepioną Niezależną Komisję Rewizyjną (IRC) na podstawie kryteriów IMWG dla MM.

Łącznie 494 pacjentów oceniono pod kątem skuteczności w badaniu DREAMM-7. Wyjściowa demografia i charakterystyka były podobne w obu grupach, w tym: mediana wieku: 65 lat (36% w wieku 65-74 lat i 14% w wieku 75 lat lub więcej); 55% mężczyzn, 45% kobiet; 83% rasy białej, 12% pochodzących z Azji, 4% rasy czarnej, <1% rasy mieszanej; etap R-ISS podczas badania przesiewowego I (41%), II (53%), III (5%); 28% z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, mediana wcześniej stosowanych linii leczenia wynosi 1; 8% z obecną chorobą pozaszpikową (EMD); i spośród osób, które otrzymały leczenie (N = 488), stopień sprawności wg Grupy Onkologii Wschodniej (ECOG PS) wynosił 0 (48%), 1 (48%) lub 2 (4%). W grupie BVd, 90% pacjentów otrzymało wcześniej leczenie inhibitorami proteasomu (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), 81% pacjentów otrzymało wcześniej leczenie immunomodulujące (lenalidomid, talidomid, pomalidomid), a 67% pacjentów otrzymało wcześniej autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation ASCT)). 9% pacjentów było opornych na leczenie inhibitorami proteasomów i 39% pacjentów opornych na leczenie immunomodulujące. W grupie DVd, 86% pacjentów otrzymało wcześniej leczenie inhibitorami proteasomu (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), 86% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie immunomodulujące (lenalidomid, talidomid, pomalidomid), a u 69% pacjentów wcześniej wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT). Dziesięć procent pacjentów było opornych na leczenie inhibitorami proteasomów i 41% pacjentów było opornych na leczenie immunomodulujące.

U pacjentów leczonych belantamabem mafodotin w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stwierdzono statystycznie istotną poprawę wskaźnika PFS, całkowitego czasu przeżycia (ang. overall survival, OS) i negatywizacji minimalnej choroby resztkowej (ang. minimal residual disease (MRD)) w porównaniu z daratumumabem, bortezomibem i deksametazonem. Wyniki skuteczności w momencie pierwszej analizy okresowej (w momencie odcięcia danych 2 października 2023 r.), z wyjątkiem OS, w przypadku których prezentowane są dane z drugiej analizy okresowej (w momencie odcięcia danych 7 października 2024 r.) przedstawiono w tabeli 6 oraz na rysunkach 1 i 2.

Tabela 6: Wyniki skuteczności w badaniu DREAMM-7

	Belantamab mafodotin plus bortezomib i deksametazon (BVd)^a N = 243	Daratumumab plus bortezomib i deksametazon (DVd)^a N = 251
Pierwszorzędowny punkt końcowy		

	Belantamab mafodotin plus bortezomib i deksametazon (BVd)^a N = 243	Daratumumab plus bortezomib i deksametazon (DVd)^a N = 251
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)^b		
liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	91 (37)	158 (63)
Mediana w miesiącach (95% CI) ^c	36,6 (28,4; NR)	13,4 (11,1; 17,5)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^d	0,41 (0,31; 0,53)	
Wartość p ^e	<0,00001	
Drugorzędowe punkty końcowe		
Przeżycie całkowite (OS)		
liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	68 (28)	103 (41)
Mediana w miesiącach (95% CI) ^c	NR (NR; NR)	NR (41; NR)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^d	0,58 (0,43; 0,79)	
Wartość p ^e	0,00023	
Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD)^{b, f, g}		
Odsetek pacjentów, (95% CI)	24,7 (19,4; 30,6)	9,6 (6,2; 13,9)
Wartość p ^h	<0,00001	

CI = przedział ufności; NR = Nie osiągnięto

^a Dane skuteczności na podstawie populacji ITT.

^b Odpowiedź na podstawie IRC wg kryteriów IMWG.

^c Metodą Brookmeyera i Crowleya.

^d Na podstawie warstwowego modelu regresji Coxa.

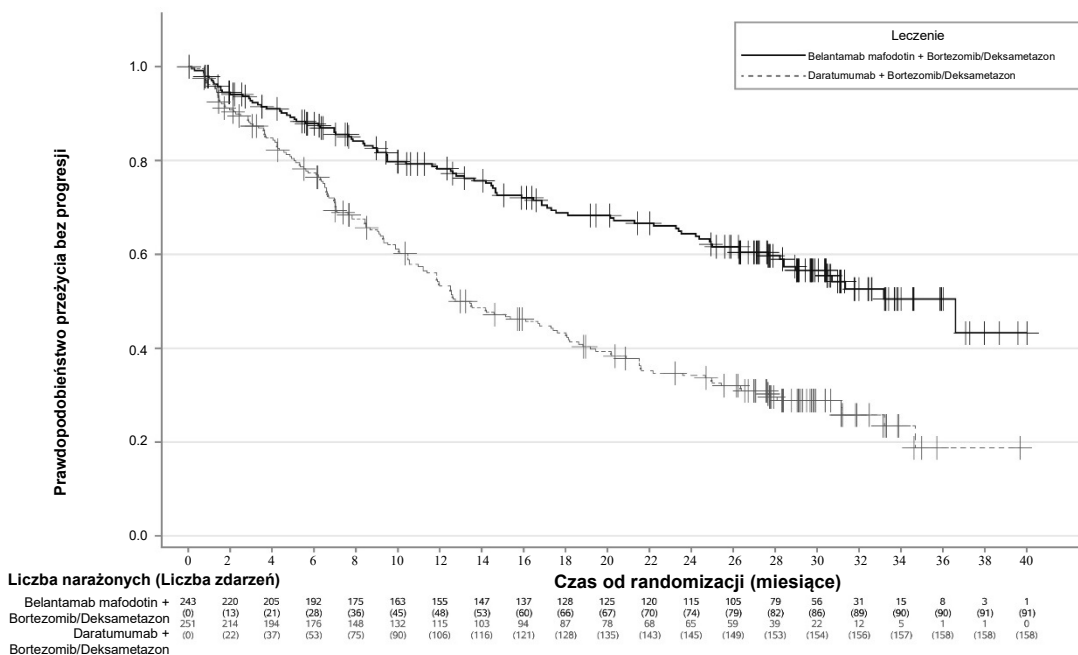
^e Jednostronna wartość p na podstawie stratyfikowanego testu log-rank.

^f Dla pacjentów z całkowitą odpowiedzią lub lepszą.

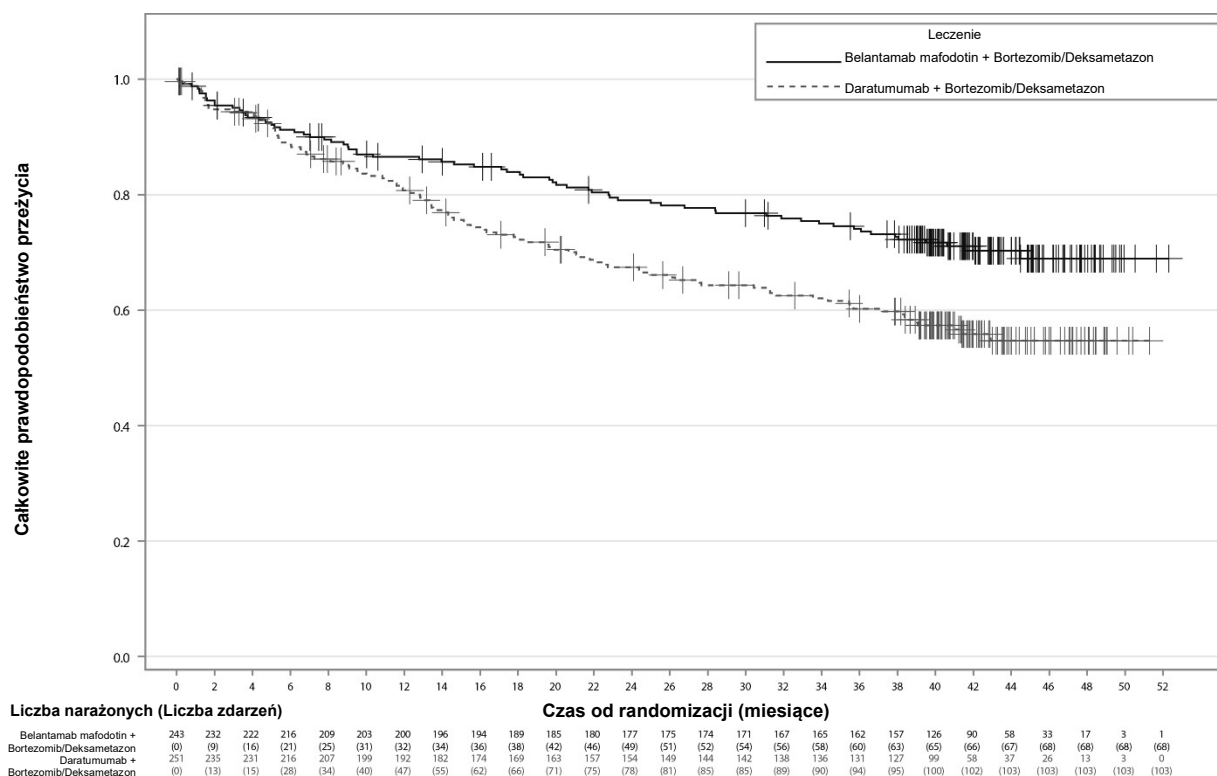
^g Ocenione za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (ang. Next Generation Sequencing (NGS)) przy progu 10⁻⁵.

^h Dwustronna wartość p na podstawie testu stratyfikacji Cochran-Mantel-Haenszel.

Rys. 1: Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji wg IRC w badaniu DREAMM-7



Rys. 2: Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego w badaniu DREAMM-7



Badanie DREAMM-8: Belantamab mafodotin w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania belantamab mafodotin w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (Bpd) oceniano w wielośrodkowym, randomizowanym (1:1), otwartym badaniu klinicznym fazy III prowadzonym z udziałem pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których doszło do nawrotu choroby po leczeniu co najmniej jedną linią leczenia, w tym lenalidomidem.

W grupie Bpd (N = 155) pacjenci otrzymywali belantamab mafodotin w dawce 2,5 mg/kg mc. w infuzji dożylniej raz w 1. dniu cyklu 1. (cykl 28-dniowy), a następnie belantamab mafodotin w dawce 1,9 mg/kg mc. w infuzji dożylniej co 4 tygodnie w 1. dniu cyklu 2. i kolejnych (cykle 28-dniowe); pomalidomid w dawce 4 mg (doustnie [PO]) podawany w dniach od 1. do 21. oraz deksametazon w dawce 40 mg doustnie w 1. dniu, 8, 15 i 22 we wszystkich cyklach (cykle 28-dniowe). W grupie otrzymującej pomalidomid, bortezomib i deksametazon (Pvd) (N = 147) pomalidomid w dawce 4 mg podawano doustnie co 3 tygodnie w dniach od 1 do 14 we wszystkich cyklach (cykle 21-dniowe); Bortezomib w dawce 1,3 mg/m² podawano podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w cyklach od 1. do 8. oraz w dniach 1. i 8. cyklu ≥9. (cykle 21-dniowe). Deksametazon w dawce 20 mg podawano doustnie w dniu podania bortezomibu i następnego dnia. Dawka deksametazonu w każdej grupie była zmniejszona o połowę u pacjentów w wieku 75 lat i starszych. Leczenie w obu grupach kontynuowano do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody, rozpoczęcia innej terapii przeciwnowotworowej lub zakończenia badania/zgonu. Pacjentów stratyfikowano według liczby wcześniejszych linii leczenia, wcześniejszej ekspozycji na bortezomib, wcześniejszego leczenia anty-CD38 i statusu Międzynarodowego Systemu Oceny Stopnia Zaawansowania (ISS).

Kluczowe kryteria kwalifikacji obejmowały potwierdzone rozpoznanie szpiczaka mnogiego (MM) zgodnie z kryteriami IMWG, wcześniejsze leczenie co najmniej 1 linią leczenia szpiczaka mnogiego, w tym lenalidomidem, oraz udokumentowaną progresję choroby w trakcie lub po ostatnim leczeniu. Pacjenci zostali wyłączeni z badania, jeśli byli wcześniej leczeni pomalidomidem lub nie tolerowali go, wcześniej otrzymywali leczenie ukierunkowane na BCMA, lub u których występowała choroba rogówki, z wyjątkiem łagodnej keratopatii punktowej.

Pierwszorzędownym kryterium oceny skuteczności był PFS oceniany przez zaślepiiony IRC na podstawie kryteriów IMWG dla MM.

Łącznie 302 pacjentów oceniono pod kątem skuteczności w badaniu DREAMM-8. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i charakterystyka były podobne w obu grupach, w tym: mediana wieku: 67 lat (43% w wieku 65-74 lat i 18% w wieku 75 lat lub starsze); 60% mężczyzn, 40% kobiet; 86% rasy białej, 12% pochodzących z Azji, <1% rdzennych Hawajczyków lub innych mieszkańców wysp Pacyfiku, <1% rasy mieszanej; etap R-ISS podczas badania przesiewowego I (59%), II (26%), III (15%); 33% z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, mediana wcześniej stosowanych linii leczenia wynosi 1; 10% z obecnym EMD; i wśród osób, które otrzymały leczenie (N = 295), ECOG PS 0 (55%), 1 (42%) lub 2 (3%). W grupie otrzymującej BPd 100% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie immunomodulujące (lenalidomid, talidomid), 90% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie inhibitorami proteasomu (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), 25% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie anty-CD38 (daratumumab, izatuksymab), a 64% pacjentów otrzymywało wcześniej ASCT. 82% pacjentów było opornych na leczenie immunomodulujące, 26% pacjentów było opornych na leczenie inhibitorami proteasomu, a 23% pacjentów było opornych na leczenie anty-CD38. W grupie PVd 100% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie immunomodulujące (lenalidomid, talidomid), 93% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie inhibitorami proteasomu (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), 29% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie anty-CD38 (daratumumab, izatuksymab, anty-CD38), a 56% pacjentów otrzymywało wcześniej ASCT. 76% pacjentów było opornych na leczenie immunomodulujące, 24% pacjentów było opornych na leczenie inhibitorami proteasomu, a 24% pacjentów było opornych na leczenie anty-CD38. U pacjentów leczonych produktem belantamab mafodotin w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem stwierdzono statystycznie istotną poprawę PFS w całej populacji w porównaniu z pomalidomidem, bortezomibem i deksametazonem. Wyniki skuteczności w momencie pierwszej analizy okresowej (w momencie odcięcia danych 29 stycznia 2024 r.) przedstawiono w tabeli 7 oraz na rysunkach 3 i 4.

Tabela 7: Wyniki skuteczności w DREAMM-8

	Belantamab mafodotin w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)^a N = 155	Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVD)^a N = 147
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)^b		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	62 (40)	80 (54)
Mediana w miesiącach (95% CI) ^{c, d, e}	NR (20,6; NR)	12,7 (9,1; 18,5)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^f	0,52 (0,37; 0,73)	
Wartość p ^g	<0,001	
Drugorzędowe punkty końcowe^h		
Przeżycie całkowite (OS)		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	49 (32)	56 (38)
Mediana w miesiącach (95% CI) ^c	NR (33; NR)	NR (25,2; NR)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^f	0,77 (0,53; 1,14)	
Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD)^{b, i, j}		
Odsetek pacjentów (95% CI)	23,9 (17,4; 31,4)	4,8 (1,9; 9,6)

CI = przedział ufności; NR = Nie osiągnięto.

^a Dane skuteczności na podstawie populacji ITT.

^b Odpowiedź na podstawie IRC wg kryteriów IMWG.

^c Metodą Brookmeyera i Crowleya.

^d Mediana czasu obserwacji: 21,8 miesiąca.

^e W momencie odcięcia danych (29 stycznia 2024 r.).

^f Na podstawie stratyfikowanego modelu regresji Coxa.

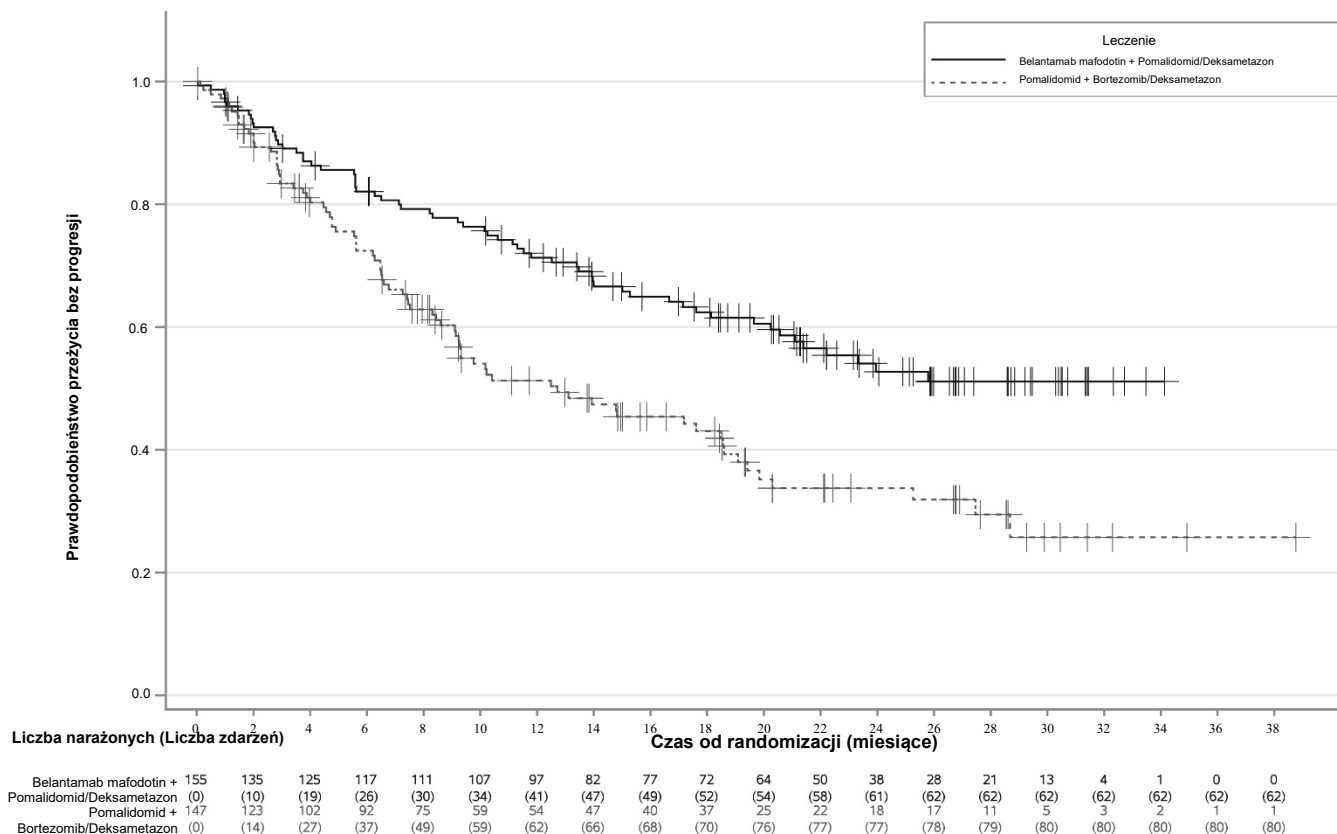
^g Jednostronna wartość p na podstawie stratyfikowanego testu log-rank.

^h Wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

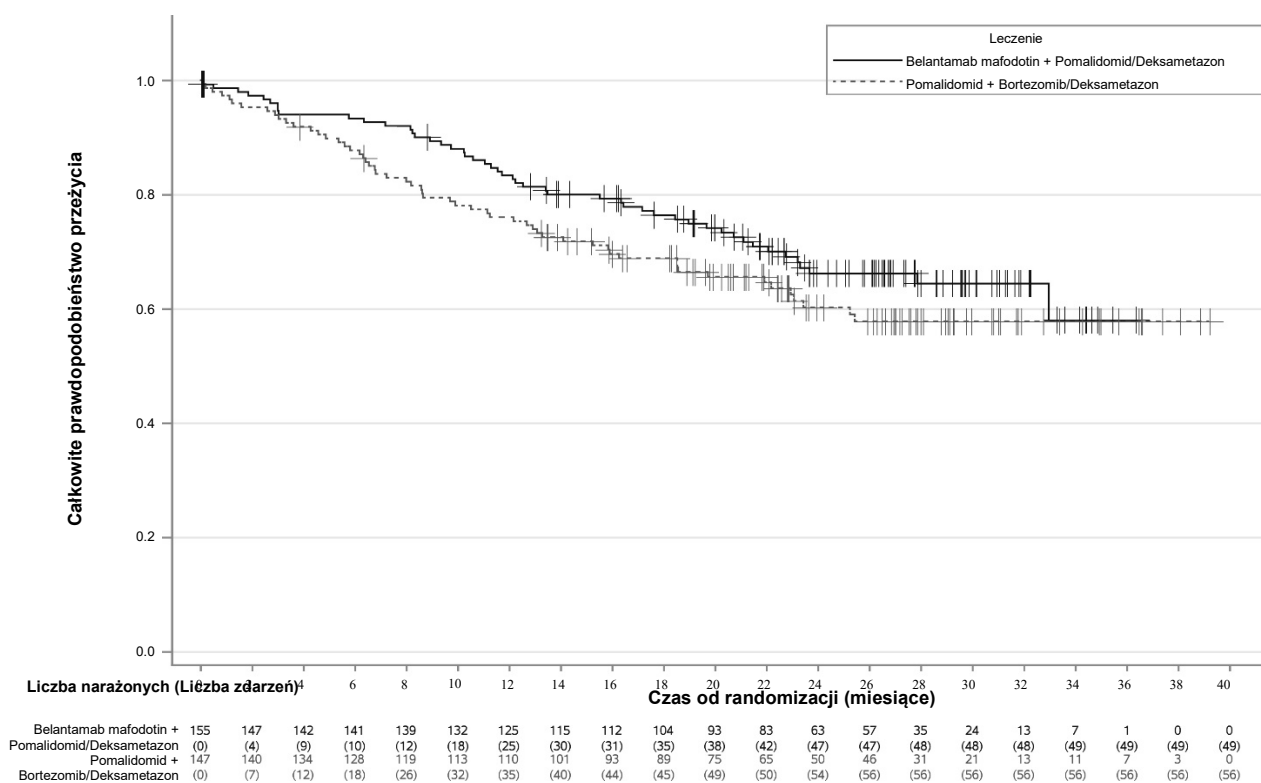
ⁱ Dla pacjentów z całkowitą odpowiedzią lub lepszą.

^j Ocenione przez NGS przy progu 10⁻⁵.

Rys.3: Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji wg IRC w badaniu DREAMM-8



Rys.4: Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego w badaniu DREAMM-8



Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja

Maksymalne stężenie belantamabu mafodotin ADC występowało w momencie lub krótko po zakończeniu infuzji, podczas gdy stężenia cys-mcMMAF osiągały maksima ~24 godziny po podaniu dawki.

W Tabeli 8 opisano farmakokinetykę belantamabu mafodotin pod koniec pierwszego 3-tygodniowego odstępu, po podaniu dawki 2,5 mg/kg mc. w 1 dniu w cyklu 1.

Tabela 8: Farmakokinetyka belantamabu mafodotin na koniec pierwszego 3-tygodniowego odstępu^a

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

ADC = koniugat przeciwciała z lekiem; AUC = Pole pod krzywą; C_{avg21} = średnie stężenie belantamabu mafodotin w ciągu 21 dni; C_{max} = maksymalne stężenie w osoczu; C_{tau} = stężenie pod koniec przerwy między dawkami.

^a Dane przedstawione jako średnia geometryczna (%CV), na podstawie modeli farmakokinetycznych populacji.

^b AUC dla ADC wynosi AUC_(0-21dni) i AUC_(0-7dni) dla cys-mcMMAF.

Kumulacja belantamabu mafodotin (ADC) była minimalna do umiarkowanej (stosunek cyklu 3. do cyklu 1 wynosi 1,13 dla C_{max} i 1,58 dla AUC), a kumulacja cys-mcMMAF była nieistotna, co obserwowano w badaniach klinicznych, w których stosowano schemat dawkowania co 3 tygodnie.

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* cys-mcMMAF wykazywał słabe wiązanie z białkami (70% niezwiązane w stężeniu 5 ng/ml) w osoczu ludzkim w sposób zależny od stężenia.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, średnia geometryczna (geometryczne CV%) dla objętości dystrybucji belantamabu mafodotin w stanie stacjonarnym wynosiła 10,8 l (22%).

Biotransformacja

Oczekuje się, że fragment belantamabu mafodotin stanowiący przeciwciało monoklonalne będzie ulegać proteolizie do małych peptydów i pojedynczych aminokwasów przez wszechobecne enzymy proteolityczne.

Cys-mcMMAF wykazywał ograniczony klirens metaboliczny w badaniach inkubacyjnych z frakcją S9 w wątrobie ludzkiej.

Interakcje

Badania *in vitro* wykazały, że cys-mcMMAF nie jest inhibitorem, induktorem ani wrażliwym substratem enzymów cytochromu P450, ale jest substratem polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP)1B1 i OATP1B3, białka związanego z opornością wielolekową (MRP)1, MRP2, MRP3, pompy eksportującej sole żółciowe (BSEP) i możliwego substratu glikoproteiny P (Pgp).

Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji lek-lek z inhibitorami lub induktorami tych enzymów i transporterów.

Eliminacja

Na podstawie analizy farmakokinetycznej populacji pacjentów leczonych belantamabem mafodotin w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, średnia geometryczna (geometric CV%) początkowego klirensu ogólnoustrojowego (CL) belantamabu mafodotin (ADC) wynosiła 0,901 l/dobę (40%), a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 13 dni (26%). Po leczeniu, CL w stanie stacjonarnym wynosił 0,605 l/dobę (43%) lub około 33% mniej niż początkowy CL ogólnoustrojowy z okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym 17 dni (31%).

Fracja nienaruszonego cys-mcMMAF wydalana z moczem nie była znaczna (około 18% dawki) po podaniu dawki w cyklu 1., bez dowodów na obecność innych metabolitów związanych z MMAF.

Linijowość/nieliniowość

Belantamab mafodotin wykazuje farmakokinetykę proporcjonalną do dawki w zalecanym zakresie dawek, ze zmniejszeniem klirensu w czasie.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W oparciu o populację pacjentów w wieku od 32 do 89 lat, wiek nie był istotną współzmienną w analizach farmakokinetyki populacyjnej.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek (eGFR 15-29 ml/min, n = 8) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (eGFR <15 ml/min) dializowanych (n = 8) lub niedializowanych (n = 5), C_{max} i $AUC_{(0-tau)}$ belantamabu mafodotin mieściły się w granicach około 20% wartości obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR \geq 60 ml/min, n = 8). W przypadku cys-mcMMAF C_{max} i $AUC_{(0-168h)}$ różnice były bardziej zmienne (w granicach około 2-krotności). Ogólnie rzecz biorąc, niewydolność nerek nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę belantamabu mafodotin ani cys-mcMMAF.

Czynność nerek (eGFR 12-150 ml/min) nie była istotną współzmienną w populacyjnych analizach farmakokinetycznych, które obejmowały pacjentów z prawidłową czynnością nerek, łagodną (eGFR 60-89 ml/min), umiarkowaną (eGFR 30-59 ml/min) lub ciężką niewydolnością nerek (eGFR <30 ml/min niewymagającą dializy).

Nie przewiduje się, aby belantamab mafodotin został usunięty za pomocą dializy ze względu na jego wielkość cząsteczkową. Podczas gdy wolny cys-mcMMAF może być usunięty za pomocą dializy, ekspozycja ogólnoustrojowa cys-mcMMAF jest bardzo niska i nie wykazano, aby była związana ze skutecznością lub bezpieczeństwem na podstawie analizy odpowiedzi na ekspozycję.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Czynność wątroby, zgodnie z klasyfikacją National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group, nie była istotną współzmienną w populacyjnych analizach farmakokinetycznych, które obejmowały pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, łagodnym (bilirubina całkowita >GGN do $\leq 1,5 \times$ GGN i dowolną aktywnością AspAT, lub bilirubina całkowita \leq GGN z aktywnością AspAT >GGN) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita >1,5 \times GGN do $\leq 3 \times$ GGN i dowolną aktywnością AspAT). Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi (n = 5) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (n = 1, stężenie bilirubiny całkowitej >3 \times GGN i dowolny AspAT) w populacyjnych analizach farmakokinetycznych.

Masa ciała

Masa ciała (od 37 do 170 kg) była istotną współmienną w analizach farmakokinetyki populacyjnej, ale efekt zostanie skorygowany przez schemat dawkowania proporcjonalnego do masy ciała (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksykologia i (lub) farmakologia u zwierząt

W badaniach przedklinicznych głównymi działaniami niepożądanymi (bezpośrednio związanymi z belantamabem mafodotin) obserwowanymi u szczurów i małp, przy ekspozycjach podobnych do zalecanej dawki klinicznej 2,5 mg/kg mc., były zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, niekiedy związana z martwicą komórek wątrobowych (dawki odpowiednio ≥ 10 mg/kg mc. i ≥ 3 mg/kg mc.) oraz zwiększenie liczby makrofagów pęcherzykowych powiązane z obecnością materiału kwasochłonnego w płucach (dawki ≥ 3 mg/kg mc., tylko u szczurów).

Większość wyników uzyskanych u zwierząt związana była z cytotoksycznymi właściwościami leku skoniugowanego, zmiany histopatologiczne obserwowane w jądrach i płucach były nieodwracalne u szczurów.

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

Rakotwórczość lub mutageneza

Belantamab mafodotin wykazywał genotoksyczność *in vitro* w przesiewowym badaniu mikrojądrowym na ludzkich limfocytach, co jest spójne z farmakologicznym działaniem cys-mcMMAF polegającym na zakłóceniu funkcjonowania mikrotubul powodując aneuploidię.

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

Działanie toksyczne na rozród

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

Po podaniu u zwierząt dawek ≥ 10 mg/kg mc., co stanowi około 4 razy większą ekspozycję niż dawka kliniczna, zaobserwowano wpływ na męskie i żeńskie organy rozrodcze. Po zastosowaniu 3 dawek tygodniowo zaobserwowano w jajnikach szczurów złuteinizowane nieowulujące pęcherzyki. Niepożądane działanie na męskie organy rozrodcze, postępujące po podaniu dawek wielokrotnych u szczurów, obejmowało zwyrodnienie lub atrofię kanalików nasiennych i było zasadniczo nieodwracalne po odstawieniu leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian dwuwodny
Kwas cytrynowy jednowodny (E330)
Trehaloza dwuwodna

Disodu edetynian
Polisorbat 80 (E433)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

4 lata.

Rozwór po rekonstytucji

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

Roztwór po rozcieńczeniu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien być zastosowany natychmiast.

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blenrep 70 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

6 ml fiolka ze szkła typu I, zawierająca 70 mg proszku, zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym kapsłem z plastikową zdejmowalną zakrętką.

Wielkość opakowania: 1 fiolka

Blenrep 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

6 ml fiolka ze szkła typu I, zawierająca 100 mg proszku, zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym kapsłem z plastikową zdejmowalną zakrętką.

Wielkość opakowania: 1 fiolka

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

Należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z produktem leczniczym Blenrep. Należy stosować odpowiednie procedury dotyczące przygotowania do stosowania i utylizacji przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Przygotowanie roztworu do infuzji

Blenrep jest cytotoksycznym przeciwnowotworowym produktem leczniczym. Muszą być stosowane odpowiednie procedury. Należy zastosować techniki aseptyczne podczas rekonstrukcji i rozcieńczenia roztworu do infuzji.

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

Rekonstrukcja

1. Wyjąć fiolkę(i) produktu leczniczego Blenrep z lodówki i pozostawić na około 10 minut w celu ogrzania do temperatury pokojowej.
2. Do każdej 70 mg fiołki dodać 1,4 ml wody do wstrzykiwań w celu uzyskania stężenia 50 mg/ml. Łagodnie obracać fiolkę, aby ułatwić rozpuszczenie. Nie wstrząsać.

Do każdej 100 mg fiołki dodać 2 ml wody do wstrzykiwań w celu uzyskania stężenia 50 mg/ml. Łagodnie obracać fiolkę, aby ułatwić rozpuszczenie. Nie wstrząsać.
3. Wizualnie sprawdzić rekonstruowany roztwór pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Rekonstruowany roztwór powinien być przezroczystym lub opalizującym, bezbarwnym do żółtego lub brązowego płynem. Jeżeli roztwór zawiera cząstki stałe inne niż przezroczyste do białych cząstki białkowe, roztwór po rekonstrukcji należy wyrzucić.

Rozcieńczenie

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

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

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

Instrukcja dotycząca podawania

1. Podawać roztwór po rozcieńczeniu wyłącznie w postaci infuzji dożyłnej i trwającej około 30 minut, stosując zestaw do infuzji wykonany z polichlorku winylu lub poliolefiny. W przypadku gdy czas podania może być wydłużony ponad 30 minut, nie przekraczać dozwolonego 6-godzinnego okresu, obejmującego przygotowanie i podanie dawki.
2. Filtrowanie roztworu po rozcieńczeniu nie jest konieczne, jednak jeśli roztwór po rozcieńczeniu jest filtrowany, zaleca się zastosowanie filtra polieterosulfonowego (PES) o wielkości porów 0,2 µm lub 0,22 µm.

Instrukcja dotycząca usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie

z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Blenrep 70 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
EU/1/25/1948/001

Blenrep 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
EU/1/25/1948/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

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

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

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

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

Przed wprowadzeniem produktu Blenrep do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format materiałów edukacyjnych, w tym nośniki informacyjne, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym Państwie Członkowskim, w którym produkt leczniczy Blenrep jest wprowadzany do obrotu, wszyscy pracownicy ochrony zdrowia, którzy mają przepisywać lub wydawać produkt leczniczy Blenrep, oraz pacjenci, którzy otrzymują produkt leczniczy Blenrep, otrzymali lub mają dostęp do następujących materiałów edukacyjnych, które mają być rozpowszechniane zgodnie z zatwierdzonymi przez NCA ścieżkami wdrażania:

- Materiały edukacyjne dla pracowników ochrony zdrowia
- Materiały edukacyjne dla pacjentów
- Karta pacjenta

- Materiały edukacyjne dla pracowników ochrony zdrowia zawierają następujące kluczowe informacje: Szczegółowe informacje na temat wpływu belantamabu mafodotin na oczy, w tym właściwa klasyfikacja
- Opis wymaganych badań okulistycznych u pacjentów otrzymujących belantamab mafodotin przed każdą z pierwszych 4 dawek belantamab mafodotin oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi:
 - Badanie w lampie szczelinowej w celu uzyskania szczegółowych informacji na temat wpływu belantamabu mafodotin na oko, w tym badanie rogówki, wyniki takie jak powierzchowna punktowa keratopatia, zmiany nabłonkowe przypominające mikrotorbiele i zmętnienie, ze zmianami ostrości wzroku lub bez nich.
 - Pomiar najlepszej skorygowanej ostrości wzroku w celu oceny wpływu wszelkich wyników badania rogówki na ostrość wzroku.
- Najważniejsze informacje, które należy przekazać pacjentowi podczas konsultacji :
 - Należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia mogą wystąpić działania niepożądane dotyczące oczu.
 - Pacjentom należy zalecić stosowanie sztucznych łez bez konserwantów co najmniej 4 razy na dobę podczas leczenia.
 - Pacjenci powinni unikać używania soczewek kontaktowych do końca leczenia.
 - Pacjenci powinni skonsultować się z hematologiem/onkologiem w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dotyczących oczu.

Materiały edukacyjne dla pacjentów zawierają następujące kluczowe informacje:

- Opis problemów z oczami zgłaszanych podczas stosowania belantamabu mafodotin, które mogą wystąpić podczas leczenia.
- Badanie wzroku należy wykonać przed podaniem każdej z pierwszych 4 dawek belantamabu mafodotin, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
- Podstawowe informacje na temat anatomii i fizjologii oka oraz opis badań okulistycznych.
- Pacjenci z problemami związanymi z oczami mogą wymagać dostosowania dawki w leczeniu belantamabem mafodotin, co oznacza zmniejszenie dawki lub zmianę odstępu między dawkami. Lekarz może również zalecić pacjentowi wizytę u okulisty.
- Należy poinformować swojego hematologa/onkologa o wszelkich wcześniejszych problemach ze wzrokiem lub oczami.
- W przypadku wystąpienia zmian w widzeniu podczas leczenia belantamabem mafodotin należy skontaktować się z hematologiem/onkologiem.
- Lekarz zaleci pacjentowi stosowanie podczas leczenia kropli do oczu zwanych sztucznymi łzami bez konserwantów. Należy je stosować zgodnie z zaleceniami.
- Harmonogram podawania kropli do oczu i wizyt u lekarza.

Karta pacjenta zawiera następujące kluczowe informacje:

- Wskazuje, że pacjent jest leczony belantamabem mafodotin, o którym wiadomo, że powoduje poważne objawy oczne (w tym keratopatię), i zawiera dane kontaktowe hematologa/onkologa przepisującego lek oraz lekarza okulisty.

- Kartę należy przedstawiać lekarzowi podczas regularnych wizyt kontrolnych.
- Kartę należy przedstawiać w aptece, aby uzyskać sztuczne łzy bez konserwantów do użytku, zgodnie z zaleceniami.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BLNREP 70 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
belantamab mafodotin

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 70 mg belantamabu mafodotin (50 mg/ml po rekonstytucji).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, trehalozę dwuwodną, disodu edetynian, polisorbat 80. Więcej informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

1 fiolka.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

Tu nacisnąć, aby otworzyć.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny: zachować ostrożność.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1948/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BLNREP 70 mg proszek do sporządzania koncentratu
belantamab mafodotin
iv.
Lek cytotoksyczny

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

70 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, trehalozę dwuwodną, disodu edetynian, polisorbat 80. Więcej informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

1 fiolka.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

Tu nacisnąć, aby otworzyć.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny: zachować ostrożność.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1948/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

7. SPOSÓB PODAWANIA

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. NUMER SERII

Lot

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

100 mg

11. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Blenrep 70 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji **Blenrep 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji** belantamab mafodotin

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

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

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

Spis treści ulotki

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

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

Blenrep zawiera substancję czynną o nazwie belantamab mafodotin. Stosowany jest w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu dorosłych pacjentów, u których rozpoznano nowotwór szpiku kostnego nazwany szpiczakiem mnogim.

Belantamab mafodotin składa się z *przeciwciała monoklonalnego* związanego z substancją o działaniu cytotoksycznym (rodzaj leku przeciwnowotworowego). Przeciwciało monoklonalne jest białkiem mającym na celu odnalezienie komórek szpiczaka mnogiego w organizmie pacjenta i połączenie się z nimi. Po połączeniu przeciwciała z komórkami szpiczaka, uwalniana jest substancja o działaniu cytotoksycznym, która je zabija.

Blenrep będzie podawany pacjentowi razem z innymi lekami przeciwnowotworowymi stosowanymi w leczeniu szpiczaka mnogiego:

- bortezomibem i deksametazonem, lub
- pomalidomidem i deksametazonem.

Ważne jest, aby zapoznać się z ulotkami dla pacjenta tych innych leków. W przypadku pytań dotyczących tych leków należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Blenrep

Blenrep nie będzie podawany:

- jeśli pacjent jest uczulony na belantamab mafodotin lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

➔ **Należy porozmawiać z lekarzem**, jeśli pacjent uważa, że ta sytuacja go dotyczy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki przed podaniem leku Blenrep jeśli u pacjenta występują:

Problemy z oczami

Ten lek może wywoływać zmiany na powierzchni oka, które mogą powodować zmiany widzenia, niewyraźne widzenie i suchość oka.

Lekarz okulista może zlecić wykonanie u pacjenta badania okulistycznego przed podaniem każdej z 4 pierwszych dawek tego leku. Lekarz prowadzący może zlecić kolejne badania okulistyczne podczas stosowania leku Blenrep. Nawet jeśli pacjentowi wydaje się, że jego wzrok jest prawidłowy, badanie oczu podczas stosowania leku Blenrep jest ważne, ponieważ niektóre zmiany w obrębie oka mogą przebiegać bezobjawowo, a wykryć je można jedynie w trakcie badania okulistycznego.

➔ **Nie stosować soczewek kontaktowych** podczas leczenia, chyba że okulista zaleci inaczej.

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

Jeśli u pacjenta wystąpią zmiany widzenia, lekarz prowadzący może zmniejszyć dawkę lub zmienić czas pomiędzy podaniem dawek. Lekarz prowadzący może także skierować pacjenta do okulisty.

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

Nieprawidłowe pojawianie się siniaków i krwawienie

Blenrep może zmniejszać liczbę komórek krwi zwanych płytkami krwi, biorących udział w procesie krzepnięcia. Objawami zmniejszonej liczby płytek krwi (*trombocytopenii*) są:

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

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

➔ **Należy powiedzieć lekarzowi**, jeśli u pacjenta wystąpi nieprawidłowe krwawienie lub siniaczenie lub jakiegokolwiek inne niepokojące objawy.

Reakcje związane z infuzją

Lek Blenrep jest podawany dożylnie w postaci wlewu (*infuzji*). U niektórych pacjentów przyjmujących infuzję występują *reakcje związane z infuzją*. Reakcje te mogą wystąpić w trakcie infuzji lub w ciągu 24 godzin po jej zakończeniu. W rzadkich przypadkach może wystąpić ciężka reakcja alergiczna, która może obejmować obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła, trudności z przełykaniem lub oddychaniem lub jakąkolwiek swędzącą wysypkę (*pokrzywkę*).

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

➔ **Należy niezwłocznie szukać pomocy medycznej**, jeśli pacjent uważa, że wystąpiła u niego reakcja alergiczna.

Jeśli u pacjenta wystąpiły wcześniej reakcje związane z infuzją tego leku, lub jakiegokolwiek innego leku

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

Zapalenie płuc

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

Możliwe objawy nieinfekcyjnego zapalenia płuc obejmują:

- duszność
- ból w klatce piersiowej
- pojawiający się lub nasilający się kaszel.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy nieinfekcyjnego zapalenia płuc, lekarz prowadzący może zdecydować o opóźnieniu podania dawki lub zaprzestaniu leczenia z zastosowaniem leku Blenrep.

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

Jeśli pacjent ma lub miał w przeszłości wirusowe zapalenie wątroby typu B

Należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym, jeśli pacjent ma lub miał w przeszłości wirusowe zapalenie wątroby typu B. Ten lek może powodować reaktywację tego zakażenia. Lekarz może oceniać objawy zakażenia przed i w trakcie leczenia.

- ➔ **Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu**, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek z następujących objawów: nasilenie zmęczenia, zażółcenie skóry lub białkówki oczu, i ciemna barwa moczu. Jeśli u pacjenta występują objawy wirusowego zapalenia wątroby typu B, lekarz prowadzący może zdecydować o opóźnieniu podania dawki lub zaprzestaniu leczenia z zastosowaniem leku Blenrep.

Dzieci i młodzież

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

Blenrep a inne leki

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

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża

Nie wiadomo, czy lek Blenrep wpływa na nienarodzone dziecko. Stosowanie tego leku w czasie ciąży nie jest zalecane.

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

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

Jeśli pacjentka może zająć w ciążę:

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

Jeśli pacjent może zostać ojcem:

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy lek Blenrep przenika do mleka ludzkiego. Nie wolno karmić piersią podczas leczenia i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku Blenrep.

Pacjentka powinna porozmawiać z lekarzem prowadzącym, jeśli karmi piersią lub planuje karmienie piersią.

Wpływ na płodność

Kobietom i mężczyznom, którzy będą przyjmować ten lek i którzy chcieliby mieć dzieci, zalecane jest skorzystanie z fachowego doradztwa.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

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

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

Blenrep zawiera polisorbata i sól

Ten lek zawiera 0,28 mg polisorbata 80 (E433) w każdej 70 mg fiołce i 0,4 mg polisorbata 80 (E433) w każdej 100 mg fiołce, co odpowiada 0,2 mg/ml w każdej fiołce. Polisorbata mogą powodować reakcje alergiczne. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek alergię.

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

3. Jak stosować lek Blenrep

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

Lek Blenrep jest podawany razem z innymi lekami stosowanymi w leczeniu szpiczaka mnogiego.

- Przy skojarzonym podawaniu z bortezomibem i deksametazonem, zalecana dawka początkowa leku Blenrep to 2,5 mg na kilogram masy ciała pacjenta, raz na 3 tygodnie.
- Przy skojarzonym podawaniu z pomalidomidem i deksametazonem, zalecana dawka początkowa leku Blenrep to 2,5 mg na kilogram masy ciała pacjenta dla pierwszej dawki, a następnie 1,9 mg na kilogram masy ciała pacjenta raz na 4 tygodnie.

Lek jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę w postaci wlewu dożylnego (*infuzji dożylniej*) trwającego 30 minut.

Lekarz uzgodni z pacjentem liczbę potrzebnych wlewów. Leczenie będzie kontynuowane do momentu pogorszenia się stanu zdrowia lub wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych. Lekarz prowadzący omówi z pacjentem czas trwania leczenia.

Przed podaniem wlewu, pacjent musi zastosować nawilżające krople do oczu (niezawierające konserwantów sztuczne łzy). Pacjent musi stosować krople do oczu 4 razy na dobę podczas przyjmowania leku Blenrep.

- ➔ **Należy przeczytać** informację „Problemy z oczami” znajdującą się w punkcie 2 tej ulotki.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Blenrep

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

Pominięcie zastosowania leku Blenrep

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Ciężkie działania niepożądane

Niektóre z działań niepożądanych mogą być ciężkie. Należy niezwłocznie szukać pomocy medycznej, jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie działania niepożądane:

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

- COVID-19. Objawy mogą obejmować:
 - gorączkę
 - dreszcze
 - kaszel
 - ból gardła
 - zatkany nos lub katar
 - pojawiającą się utratę smaku lub węchu.
- zapalenie płuc (*pneumonia*). Objawy mogą obejmować:
 - duszność
 - ból w klatce piersiowej
 - pojawiający się lub nasilający się kaszel.
- nieprawidłowe pojawianie się siniaków lub krwawienie, spowodowane małą liczbą komórek krwi zwanych płytkami krwi, biorących udział w procesie krzepnięcia (*małopłytkowość*)
 - ➔ Należy zapoznać się z informacjami w podpunkcie „Nieprawidłowe pojawianie się siniaków i krwawienie” w punkcie 2 tej ulotki.
- mała liczba białych krwinek (*neutropenia*), co może zwiększać ryzyko zakażeń. Objawy mogą obejmować:
 - gorączkę
 - dreszcze
 - uczucie zmęczenia.
- gorączka. Objawy mogą obejmować:
 - dreszcze
 - zaczerwienienie skóry.

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

- zapalenie płuc wywołane przez COVID-19. Objawy mogą obejmować:

- duszność lub trudności w oddychaniu
- kaszel
- ból w klatce piersiowej
- gorączkę
- skrajne zmęczenie
- dezorientację.
- Reakcje związane z infuzją
U niektórych pacjentów, po podaniu infuzji, mogą wystąpić reakcje przypominające reakcję uczuleniową. Zazwyczaj rozwijają się w ciągu minut lub godzin, ale mogą też wystąpić 24 godziny po zakończeniu infuzji. Objawy mogą obejmować:
 - zaczerwienienie skóry
 - dreszcze
 - gorączkę
 - trudności w oddychaniu
 - szybkie bicie serca
 - spadek ciśnienia tętniczego krwi.

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

Niezbyt częste: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

- zaburzenia naczyń krwionośnych w wątrobie (*choroba naczyń zatokowo-wrotnych*). Może to powodować:
 - nieprawidłowe wyniki badań wątroby we krwi i długotrwałe problemy, takie jak zwiększone ciśnienie w naczyniach krwionośnych jamy brzusznej (*nadciśnienie wrotne*)
 - obrzęk naczyń krwionośnych (*żyłaki*) przełyku – przewodu łączącego jamę ustną z żołądkiem
 - lub nagromadzenie płynu w jamie brzusznej, które może powodować ból brzucha, przyrost masy ciała lub obrzęk brzucha (*wodobrzusze*).

Inne działania niepożądane

Następujące działania niepożądane były zgłaszane podczas stosowania leku Blenrep w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz leku Blenrep w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem. W razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub pielęgniarce.

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

- problemy związane z oczami, w tym:
 - niewyraźne widzenie
 - zmiany na powierzchni oka
 - suchość oczu
 - wrażliwość na światło (*światłowstręt*)
 - uczucie obecności ciała obcego w oku
 - podrażnienie oka
 - ból oka
 - osłabienie widzenia
 - zmętnienie soczewek (*zaćma*).

➔ **Należy zapoznać się z informacjami** w podpunkcie „Problemy z oczami” w punkcie 2 tej ulotki.

- przeziębienie lub objawy przypominające przeziębienie takie jak: kaszel, katar lub ból gardła (*zakażenie górnych dróg oddechowych*)
- mała liczba krwinek czerwonych przenoszących tlen we krwi (*niedokrwistość*), powodująca osłabienie i zmęczenie

- mała liczba krwinek białych we krwi, biorących udział w zwalczaniu zakażeń (*limfopenia*)
- problemy z zasypianiem i snem, i niska jakość snu (bezsenność)
- uszkodzenia nerwów (neuropatie)
- kaszel
- biegunka
- nudności
- zaparcie
- nieprawidłowe wyniki badań krwi wskazujące na problemy z wątrobą (*aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa, gamma-glutamylotranspeptydaza*)
- ból stawów
- ból pleców
- uczucie zmęczenia.

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

- inne problemy dotyczące oka, w tym:
 - nasilone łzawienie
 - podwójne widzenie (*diplopia*)
 - swędzenie oczu
 - dyskomfort w oku
 - ból oczu z możliwą infekcją (*owrzodzenie rogówki*)
 - problemy z widzeniem.
- zakażenie dróg moczowych
- zapalenie dróg oddechowych w płucach (zapalenie oskrzeli)
- mała liczba krwinek białych we krwi, biorących udział w zwalczaniu zakażeń (*leukopenia*).
- mała liczba krwinek białych we krwi z gorączką (gorączka neutropeniczna)
- mała liczba przeciwciał we krwi zwanych „immunoglobulinami”, biorących udział w zwalczaniu zakażeń (hipogammaglobulinemia)
- zmniejszenie apetytu
- trudności z oddychaniem (duszność)
- wymioty
- wysypka
- nieprawidłowa aktywność kinazy fosfokreatynowej
- spieniony moczu, piana w moczu wskazująca na dużą ilość białka w moczu (*albuminuria*)
- osłabienie (astenia).

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

- reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, jeśli u pacjenta występowało w przeszłości wirusowe zapalenie wątroby typu B
 - ➔ **Należy zapoznać się z informacjami** w podpunkcie „Jeśli pacjent ma lub miał w przeszłości wirusowe zapalenie wątroby typu B” w punkcie 2 tej ulotki
- duszność, bóle w klatce piersiowej i kaszel z powodu zapalenia płuc (*nieinfekcyjne zapalenie płuc*)
 - ➔ **Należy zapoznać się z informacjami** w podpunkcie „Zapalenie płuc” w punkcie 2 tej ulotki.

Inne zgłaszane działania niepożądane: (częstość nieznana)

- zmniejszona wrażliwość (*niedoczulica*) rogówki oka (przezroczysta warstwa z przodu oka, która

pokrywa źrenicę i tęczówkę).

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Blenrep

Za przechowywanie tego leku i usuwanie jego pozostałości w sposób prawidłowy, odpowiada lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka. Poniższe informacje są kierowane do personelu medycznego.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C).

Przygotowany roztwór może być przechowywany do 4 godzin w temperaturze pokojowej (20 °C - 25 °C) lub przechowywany w lodówce (2 °C - 8 °C) do 4 godzin. Nie zamrażać.

Rozcieńczony roztwór może być przed podaniem przechowywany w lodówce (2 °C - 8 °C) do 24 godzin. Nie zamrażać. W przypadku przechowywania w lodówce, przed podaniem należy odczekać, aż rozcieńczony roztwór osiągnie temperaturę pokojową. Rozcieńczony roztwór do infuzji może być przechowywany w temperaturze pokojowej (20 °C - 25 °C) maksymalnie przez 6 godzin.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Blenrep

Substancją czynną leku jest belantamab mafodotin. Jedna fiolka z proszkiem zawiera odpowiednio 70 mg lub 100 mg belantamabu mafodotin. Roztwór po rekonstytucji zawiera 50 mg belantamabu mafodotin w 1 ml.

Pozostałe składniki to: sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny (E330), trehaloza dwuwodna, disodu edetynian i polisorbat 80 (E433) (patrz podpunkt „Blenrep zawiera polisorbat i sól” w punkcie 2).

Jak wygląda lek Blenrep i co zawiera opakowanie

Lek Blenrep 70 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu) i lek Blenrep 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu) są w postaci białego do żółtego proszku w szklanej fiolce z gumowym korkiem i plastikową zdejmowalną zakrętką. Każde pudełko tekturowe zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia
D24 YK11

Wytwórca

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

GlaxoSmithKline 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

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

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 hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

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

Następujące informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

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

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

Należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z produktem leczniczym Blenrep. Należy stosować odpowiednie procedury dotyczące przygotowania do stosowania i utylizacji przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Przygotowanie roztworu do infuzji

Blenrep jest cytotoksycznym przeciwnowotworowym produktem leczniczym. Muszą być stosowane odpowiednie procedury. Należy zastosować techniki aseptyczne podczas rekonstrukcji i rozcieńczenia roztworu do infuzji.

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

Rekonstrukcja

1. Wyjąć fiolkę(i) produktu leczniczego Blenrep z lodówki i pozostawić na około 10 minut w celu ogrzania do temperatury pokojowej.
2. Do każdej **70 mg** fiołki dodać **1,4 ml** wody do wstrzykiwań w celu uzyskania stężenia 50 mg/ml. Łagodnie obracać fiolkę, aby ułatwić rozpuszczenie. Nie wstrząsać.
Do każdej **100 mg** fiołki dodać **2 ml** wody do wstrzykiwań w celu uzyskania stężenia 50 mg/ml. Łagodnie obracać fiolkę, aby ułatwić rozpuszczenie. Nie wstrząsać.
3. Obejrzeć i sprawdzić odtworzony roztwór pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Odtworzony roztwór powinien być przezroczystym do opalizującego, bezbarwnym do żółtego, lub do brązowego płynem. Jeżeli roztwór zawiera cząstki stałe inne niż przezroczyste do białych cząstki białek, roztwór po rekonstrukcji należy wyrzucić.

Instrukcja dotycząca rozcieńczenia do podawania dożylnego

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

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

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

Instrukcja dotycząca podawania

1. Podawać roztwór po rozcieńczeniu wyłącznie w postaci infuzji dożylną trwającą około 30 minut, stosując zestaw do infuzji wykonany z polichlorku winylu lub poliolefiny. W przypadku, gdy czas podania może być wydłużony ponad 30 minut, nie przekraczać dozwolonego 6-godzinnego okresu, obejmującego przygotowanie i podanie dawki.
2. Filtrowanie roztworu po rozcieńczeniu nie jest konieczne, jednak jeśli roztwór po rozcieńczeniu jest filtrowany, zaleca się zastosowanie filtra polieterosulfonowego (PES) o wielkości porów 0,2 µm lub 0,22 µm.

Instrukcja dotycząca usuwania

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