

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

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

1. NÁZOV LIEKU

BLNREP 100 mg prášok na infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát (prášok na koncentrát).

Lyofilizovaný biely až žltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Odporúčaná podporná starostlivosť

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

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

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

Dávkovanie

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

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

Úpravy dávky

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

Zvládnutie nežiaducich reakcií postihujúcich rohovku

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

V rámci očného vyšetrenia má očný špecialista zhodnotiť nasledovné:

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

Tabuľka 1. Úpravy dávky pri nežiaducich reakciách postihujúcich rohovku

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

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

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

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

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

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

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

Tabuľka 2. Úpravy dávky pri iných nežiaducich reakciách

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Telesná hmotnosť

BLNREP nebol skúmaný u pacientov s telesnou hmotnosťou < 40 kg alebo > 130 kg (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

BLNREP je určený na intravenózne použitie.

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

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

Nežiaduce reakcie postihujúce rohovku

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

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

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

Hlásené boli prípady vredu rohovky (ulcerózna a infekčná keratitída) (pozri časť 4.8). Vredu rohovky má očný špecialista liečiť bezodkladne a podľa klinických odporúčaní. Liečba BLENREPOM sa má prerušiť až do zahojenia vredu rohovky (pozri tabuľku 1).

Trombocytopénia

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

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

Reakcie súvisiace s infúziou

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

Pomocné látky

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikonцепcia u mužov a žien

Ženy

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

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

Muži

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

Gravidita

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

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie opísané v tejto časti boli hlásené u 95 pacientov, ktorí dostávali BLENREP v dávke 2,5 mg/kg v štúdiu 205678. Najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 30\%$) boli keratopatia (71 %) a trombocytopenia (38 %). Najčastejšie hlásené závažné nežiaduce reakcie boli pneumónia (7 %), pyrexia (7 %) a IRR (3 %). K trvalému ukončeniu liečby z dôvodu nežiaducej reakcie došlo u 9 % pacientov, ktorí dostávali BLENREP, pričom u 3 % pacientov to súviselo s očnými nežiaducimi reakciami.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

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

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

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie ^a	Frekvencia	Výskyt (%)	
			Akýkoľvek stupeň závažnosti	3. - 4. stupeň závažnosti
Infekcie a nákazy	Pneumónia ^b	Veľmi časté	11	7
	Infekcia horných dýchacích ciest	Časté	9	0
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopénia ^c	Veľmi časté	38	22
	Anémia		27	21
	Lymfopénia ^d		20	17
	Leukopénia ^e		17	6
	Neutropénia ^f		15	11
Poruchy oka	Keratopatia ^g	Veľmi časté	71	31
	Udalosti týkajúce sa rozmazaného videnia ^h		25	4
	Udalosti týkajúce sa syndrómu suchého oka ⁱ		15	1
	Fotofóbia	Časté	4	0
	Podráždenie oka		3	0
	Ulcerózna keratitída	Menej časté	1	1
	Infekčná keratitída		1	1
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Veľmi časté	25	0
	Hnačka		13	1
	Vracanie	Časté	7	2
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Veľmi časté	23	4
	Únava		16	2
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Veľmi časté	21	2
	Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy		11	3
	Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy	Časté	5	2
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Reakcie súvisiace s infúziou ^j	Veľmi časté	21	3

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

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

^c Zahŕňa to trombocytopéniu a znížený počet krvných doštičiek.

^d Zahŕňa to lymfopéniu a znížený počet lymfocytov.

^e Zahŕňa to leukopéniu a znížený počet leukocytov.

^f Zahŕňa to neutropéniu a znížený počet neutrofilov.

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

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

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

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie postihujúce rohovku

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

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

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

Reakcie súvisiace s infúziou

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

Trombocytopenia

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

Infekcie

V klinických skúšaní s belantamab-mafodotínom boli často hlásené infekcie horných dýchacích ciest, väčšinou boli mierne až stredne závažné (1. až 3. stupeň) a vyskytli sa u 9 % pacientov liečených belantamab-mafodotínom v dávke 2,5 mg/kg. Hlásené neboli žiadne infekcie horných dýchacích ciest považované za závažné nežiaduce udalosti (*serious adverse event*, SAE).

Pneumónia bola najčastejšou infekciou hlásenou u 11 % pacientov liečených belantamab-mafodotínom v dávke 2,5 mg/kg. Pneumónia bola tiež najčastejšou SAE hlásenou u 7 % pacientov. Infekcie s fatálnym koncom boli hlavne dôsledkom pneumónie (1 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú skúsenosti s predávkovaním v klinických štúdiách.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01XC39

Mechanizmus účinku

Belantamab-mafodotín je humanizovaná monoklonálna protilátka podtriedy IgG1 κ konjugovaná s cytotoxickou látkou maleimidokaproyl monometylauristatín F (mcMMAF). Belantamab-mafodotín sa naviaže na antigén zrenia B-lymfocytov (BCMA) nachádzajúci sa na povrchu bunky a je rýchlo internalizovaný. Keď je vo vnútri nádorovej bunky, uvoľní sa cytotoxická látka, ktorá naruší mikrotubulárnu sieť, čo vedie k zastaveniu bunkového cyklu a k apoptóze. Protilátka podporuje prítiahnutie a aktiváciu imunitných efektorových buniek, a tak usmrcuje nádorové bunky prostredníctvom bunkami sprostredkovanej cytotoxicity závislej od protilátky (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) a fagocytózy závislej od protilátky (*antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADPC). Apoptóza indukovaná belantamab-mafodotínom je sprevádzaná markermi imunogenickej bunkovej smrti, ktorá môže prispievať k adaptívnej imunitnej odpovedi na nádorové bunky.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyziológia srdca

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

Imunogenita

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

Klinická účinnosť

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

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

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

Tabuľka 4: Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia

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

*Vysokorizikové cytogenetické faktory [pozitivita t (4;14), t (14;16) a 117p13del]

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

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

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

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

Pediatrická populácia

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Liekové interakcie

In vitro štúdie preukázali, že cys-mcMMAF je substrátom transportného polypeptidu organických aniónov (*organic anion transporting polypeptide*, OATP)1B1 a OATP1B3, proteínu 1 súvisiaceho s mnohopočetnou liekovou rezistenciou (*multidrug resistance-associated protein 1*, MRP1), MRP2, MRP3, exportnej pumpy solí žľčových kyselín (*bile salt export pump*, BSEP) a možným substrátom P-glykoproteínu (P-gp).

Eliminácia

Belantamab-mafodotín sa vylučoval pomaly, pričom celkový plazmatický klírens bol 0,92 l/deň a koncový polčas bol 12 dní. V priebehu času sa klírens znížil na 0,72 l/deň a eliminačný polčas bol 14 dní. Koncentrácie cys-mcMMAF pred podaním každej dávky boli zvyčajne pod hranicou kvantifikácie (0,05 ng/ml).

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

Linearita/nelinearita

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

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

Porucha funkcie obličiek

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

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

Porucha funkcie pečene

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

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

Telesná hmotnosť

Telesná hmotnosť bola významným kovariantom v populačných farmakokinetických analýzách.

Predpokladá sa, že hodnota C_{1au} belantamab-mafodotínu je o 10 % vyššia pri telesnej hmotnosti 100 kg (o 20 % vyššia pri 130 kg) a o 10 % nižšia pri telesnej hmotnosti 55 kg (o 20 % nižšia pri 40 kg) v porovnaní s typickým pacientom (75 kg).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické a farmakologické účinky na zvieratá

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

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

Karcinogenéza/mutagenéza

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

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

Reprodukčná toxikológia

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Citrónan sodný
Kyselina citrónová
Dihydrát trehalózy
Edetan disodný
Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

18 mesiacov.

Rekonštituovaný roztok

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

Nariedený roztok

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

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava infúzneho roztoku

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

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

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

Rekonštitúcia

1. Vyberte injekčnú/-é liekovku/-y s BLENREPOM z chladničky a nechajte ju/ich postáť približne 10 minút, aby dosiahla/-li izbovú teplotu.
2. Rekonštituujte obsah každej injekčnej liekovky pridaním 2 ml vody na injekcie, aby sa dosiahla koncentrácia 50 mg/ml. Injekčnou liekovkou jemne krúžte, aby sa prášok ľahšie rozpustil. Injekčnou liekovkou netraste.

3. Zrakom skontrolujte, či rekonštituovaný roztok neobsahuje tuhé častice a nemá zmenenú farbu. Rekonštituovaný roztok má mať vzhľad čírej až opalescencnej, bezfarebnej až žltej až hnedej tekutiny. Injekčnú liekovku s rekonštituovaným roztokom zlikvidujte, ak v ňom spozorujete cudzorodé tuhé častice iné než priesvitné až biele bielkovinové častice.

Pokyny na riedenie roztoku na intravenózne použitie

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

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

Pokyny na podávanie

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

Likvidácia

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1474/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. augusta 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

25/08/2020

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