

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BLNREP 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje belantamabum mafodotinum 100 mg.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku belantamabum mafodotinum 50 mg.

Belantamab mafodotin je konjugát protilátky a léku, který obsahuje belantamab, afukosylovanou humanizovanou monoklonální IgG1k protilátku specifickou pro antigen maturace B-lymfocytů (*B cell maturation antigen*, BCMA), produkovanou za použití technologie rekombinantní DNA v savčí buněčné linii (vaječník čínského křečička), která je konjugována s maleimidokaproylmonometyl auristatinem F (mcMMAF).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Lyofilizovaný bílý až žlutý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

BLNREP je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří byli již dříve léčeni alespoň čtyřmi typy léčby a jejichž onemocnění je refrakterní vůči alespoň jednomu inhibitoru proteazomu, jedné imunomodulační léčbě a anti-CD38 monoklonální protilátce, a kteří během poslední léčby vykazovali progresi onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem BLNREP musí být zahájena a vedena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou mnohočetného myelomu.

Doporučená podpůrná péče

Pacienti musí před zahájením léčby, před každým ze tří následných léčebných cyklů, a pokud je to klinicky indikováno, tak i během léčby, podstoupit oční vyšetření (včetně vyšetření zrakové ostrosti a vyšetření šterbinovou lampou) u očního specialisty (viz bod 4.4).

Lékaři musí poučit pacienty, aby si od prvního dne infuze aplikovali nejméně čtyřikrát denně umělé slzy bez konzervačních látek a aby v jejich používání pokračovali až do ukončení léčby, protože to může zmírnit symptomy postihující rohovku (viz bod 4.4).

U pacientů se syndromem suchého oka může být zvažena další léčba dle doporučení jejich očního specialisty.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku BLENREP je 2,5 mg/kg podaná jako intravenózní infuze jednou za tři týdny.

S léčbou se doporučuje pokračovat až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity (viz bod 4.4).

Úprava dávkování

Doporučené úpravy dávkování v případě výskytu nežádoucích účinků postihujících rohovku jsou uvedeny v tabulce 1. V tabulce 2 jsou uvedeny úpravy dávkování doporučené pro jiné nežádoucí účinky.

Zvládání nežádoucích účinků postihujících rohovku

Nežádoucí účinky postihující rohovku mohou zahrnovat nálezy při očním vyšetření a/nebo změny zrakové ostrosti (viz body 4.4 a 4.8). Ošetřující lékař musí před podáním léku zkontrolovat zprávu o očním vyšetření pacienta a dávku přípravku BLENREP musí stanovit podle nejvyšší kategorie postižení uvedené ve zprávě u nejvíce postiženého oka, protože obě oči nemusejí být postiženy stejnou měrou (tabulka 1).

Během očního vyšetření musí oční specialista posoudit následující hlediska:

- Nález(y) zjištěné při vyšetření rohovky a pokles nejlépe korigované zrakové ostrosti (*best corrected visual acuity*, BCVA).
- V případě poklesu BCVA je třeba stanovit vztah nálezů zjištěných při vyšetření rohovky k použití přípravku BLENREP.
- Ošetřujícímu lékaři musí být nahlášena nejvyšší kategorie postižení vyplývající z těchto vyšetření a BCVA.

Tabulka 1: Úprava dávky při výskytu nežádoucích účinků na rohovce

Kategorie^a	Nálezy očního vyšetření	Doporučené úpravy dávkování
Mírné	<i>Nález(y) při vyšetření rohovky</i> Mírná povrchová keratopatie ^b <i>Změna BCVA</i> Pokles z výchozího stavu o 1 řádek hodnocení zrakové ostrosti dle Snellena	Pokračujte v léčbě v aktuální dávce.
Střední	<i>Nález(y) při vyšetření rohovky</i> Středně těžká povrchová keratopatie ^c <i>Změna BCVA</i> Pokles z výchozího stavu o 2 nebo 3 řádky (a Snellenovo skóre není horší než 20/200)	Přerušete léčbu až do zlepšení výsledků vyšetření a BCVA na mírnou závažnost nebo lepší. Zvažte obnovení léčby se sníženou dávkou 1,9 mg/kg.
Těžké	<i>Nález(y) při vyšetření rohovky</i> Těžká povrchová keratopatie ^d Epiteliální defekt rohovky ^e <i>Změna BCVA</i> Pokles z výchozího stavu o více než 3 řádky v hodnocení zrakové ostrosti dle Snellena	Přerušete léčbu až do zlepšení výsledků vyšetření a BCVA na mírnou závažnost nebo lepší. V případě zhoršení příznaků, které nereagují na odpovídající léčbu rohovky, zvažte ukončení léčby přípravkem BLENREP.

- ^a Kategorie závažnosti nežádoucích účinků je dána stavem nejvíce postiženého oka, protože obě oči nemusejí být postiženy stejnou měrou.
- ^b Mírná povrchová keratopatie (zdokumentované zhoršení oproti výchozímu stavu) s příznaky nebo bez nich.
- ^c Středně těžká povrchová keratopatie – s nepravidelnými depozity podobnými mikrocystám, subepiteliálním zákalem (periferním) nebo novou periferní stromální opacitou, nebo bez nich.
- ^d Těžká povrchová keratopatie – s difúzními depozity podobnými mikrocystám zasahujícími centrální rohovku, subepiteliálním zákalem (centrálním) nebo novou centrální stromální opacitou, nebo bez nich.
- ^e Postižení rohovky může vést ke vzniku vředů rohovky. Vředy je třeba neprodleně ošetřit dle klinického doporučení očního specialisty.

Tabulka 2: Úprava dávky při výskytu jiných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek	Závažnost	Doporučené úpravy dávkování
Trombocytopenie (viz bod 4.4)	Stupeň 2–3: Počet destiček 25 000 – méně než 75 000/ μ l	Zvažte přerušeni léčby přípravkem BLENREP a/nebo snížení dávky přípravku BLENREP na 1,9 mg/kg.
	Stupeň 4: Počet destiček méně než 25 000/ μ l	Přerušete léčbu přípravkem BLENREP, dokud se počet krevních destiček nezvýší na stupeň 3 nebo lepší. Zvažte obnovení léčby se sníženou dávkou 1,9 mg/kg.
Reakce související s infuzí (viz bod 4.4)	Stupeň 2 (střední)	Infuzi přerušete a poskytnete podpůrnou léčbu. Jakmile příznaky zmizí, pokračujte v infuzi rychlostí nejméně o 50 % nižší.
	Stupeň 3 nebo 4 (těžká)	Infuzi přerušete a poskytnete podpůrnou léčbu. Jakmile příznaky zmizí, pokračujte v infuzi rychlostí nejméně o 50 % nižší. V případě anafylaktické nebo život ohrožující reakce infuzi trvale ukončete a přistupte k vhodné urgentní zdravotní péči.

Nežádoucí účinky byly klasifikovány podle Obecných terminologických kritérií definujících nežádoucí příhody (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) Národního onkologického institutu (*National Cancer Institute, NCI*).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (eGFR \geq 30 ml/min). Nejsou k dispozici dostatečné údaje týkající se pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, které by podporovaly doporučené dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (bilirubin vyšší než horní hranice normálních hodnot (*upper limit of normal, ULN*), maximálně 1,5násobek ULN nebo asparátaminotransferáza (AST) vyšší než ULN) není nutná úprava dávky. Nejsou k dispozici dostatečné údaje týkající se pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater a žádné údaje týkající se pacientů s těžkou poruchou funkce jater, které by podporovaly doporučené dávkování (viz bod 5.2).

Tělesná hmotnost

Přípravek BLENREP nebyl hodnocen u pacientů s tělesnou hmotností < 40 kg nebo > 130 kg (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku BLENREP u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek BLENREP je určen pro intravenózní podání.

Přípravek BLENREP musí být před podáním ve formě intravenózní infuze rekonstituován a naředěn zdravotnickým pracovníkem. Přípravek BLENREP se má podávat v infuzi, která nemá být kratší než 30 minut (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Nežádoucí účinky postihující rohovku

Při používání přípravku BLENREP byly hlášeny nežádoucí účinky postihující rohovku. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly keratopatie nebo epiteliální změny podobné mikrocystám v epitelu rohovky (zjištěné při očním vyšetření), s příznaky změny zrakové ostrosti, rozostřeného vidění a syndromu suchého oka nebo bez nich.

Pacienti s anamnézou syndromu suchého oka byli náchylnější k rozvoji změn v epitelu rohovky. Změny zrakové ostrosti mohou být spojeny s obtížemi při řízení nebo obsluhování strojů (viz bod 4.7).

Oční vyšetření, včetně vyšetření zrakové ostrosti a vyšetření štěrbinovou lampou, musí být provedeno před zahájením léčby, před každým ze tří následujících léčebných cyklů a během léčby, pokud je klinicky indikováno. Pacientům je třeba sdělit, aby během léčby používali nejméně čtyřikrát denně umělé slzy bez konzervačních látek (viz bod 4.2). Pacienti se musí do konce léčby vyhybat používání kontaktních čoček.

U pacientů s keratopatií, ať se změnou zrakové ostrosti nebo bez ní, může být na základě závažnosti nálezů vyžadována úprava dávky (odložení a/nebo snížení dávky) nebo přerušování léčby (viz tabulka 1).

Byly hlášeny případy vředů rohovky (ulcerózní a infekční keratitida) (viz bod 4.8). Vřed rohovky je třeba neprodleně ošetřit dle klinického doporučení očního specialisty. Léčba přípravkem BLENREP musí být až do zhojení vředu na rohovce přerušena (viz tabulka 1).

Trombocytopenie

Ve studii 205678 byly často hlášeny trombocytopenické příhody (trombocytopenie a pokles počtu krevních destiček). Trombocytopenie může vést k závažným krvácivým příhodám, včetně gastrointestinálního a intrakraniálního krvácení.

Na začátku léčby se musí provést vyšetření celkového krevního obrazu, který se má během léčby monitorovat dle klinické indikace. Pacienti s trombocytopenií třetího nebo čtvrtého stupně nebo pacienti, kteří jsou současně léčeni antikoagulancii, mohou vyžadovat častější sledování a mají být léčeni s odložením nebo snížením dávky (viz tabulka 2). Podpůrná léčba (např. transfuze krevních destiček) má být prováděna podle standardní lékařské praxe.

Reakce související s infuzí

U přípravku BLENREP byly hlášeny reakce související s infuzí (*infusion-related reactions*, IRR). Většina IRR byla prvního až druhého stupně a vymizela ve stejný den (viz bod 4.8). Pokud se při podávání infuze vyskytne reakce druhého nebo vyššího stupně, v závislosti na závažnosti příznaků snižte rychlost infuze nebo infuzi pozastavte. Zahajte vhodnou léčbu a pokud je stav pacienta stabilizovaný, začněte podávat infuzi pomalejší rychlostí. Pokud se vyskytne IRR druhého nebo vyššího stupně, u následných infuzí podejte premedikaci (viz tabulka 2).

Pneumonitida

Ze spontánních hlášení a hlášení v rámci patientských programů NPP (named patient program) byly u přípravku Blenrep hlášeny případy pneumonitidy včetně fatálních příhod. Pacienti s novými nebo zhoršujícími se nevysvětlitelnými plicními příznaky (např. kašel, dušnost) mají být vyšetřeni, aby se vyloučila možná pneumonitida. V případě podezření na pneumonitidu stupně 3 nebo vyššího má být přípravek BLENREP vysazen. Pokud je potvrzena pneumonitida stupně 3 nebo vyššího, je třeba zahájit vhodnou léčbu. Podávání přípravku BLENREP může být znovu zahájeno až po vyhodnocení prospěchu a rizika.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na dávku 100 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S belantamab mafodotinem nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. Na základě dostupných *in vitro* a klinických údajů existuje nízké riziko farmakokinetických nebo farmakodynamických lékových interakcí belantamab mafodotinu (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v reprodukčním věku/antikoncepce u mužů a žen

Ženy

U žen v reprodukčním věku se před zahájením léčby přípravkem BLENREP musí vyloučit těhotenství.

Ženy v reprodukčním věku musí během léčby přípravkem BLENREP, a další čtyři měsíce po poslední dávce, používat účinnou antikoncepci.

Muži

Muži s partnerkami v reprodukčním věku musí během léčby přípravkem BLENREP, a dalších šest měsíců po poslední dávce, používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání přípravku BLENREP těhotným ženám.

Na základě mechanismu účinku cytotoxické složky monometyl auristatinu F (MMAF) může belantamab mafodotin při podání těhotné ženě způsobit embryofetální poškození (viz bod 5.3). Je známo, že lidský imunoglobulin G (IgG) prochází placentou, existuje proto možnost přenosu belantamab mafodotinu z matky na vyvíjející se plod (viz bod 5.3).

Přípravek BLENREP má být v těhotenství užíván pouze tehdy, pokud jeho přínos pro matku převyšuje možné riziko pro plod. Pokud je třeba léčit těhotnou ženu, musí být jasně poučena o možném riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda je belantamab mafodotin vylučován do mateřského mléka. Imunoglobulin G (IgG) je v mateřském mléce přítomen v malém množství. Vzhledem k tomu, že belantamab mafodotin je humanizovaná monoklonální protilátka IgG, a vzhledem k mechanismu účinku, může u kojených dětí způsobit závažné nežádoucí účinky. Ženy je třeba poučit, aby přerušily kojení před zahájením léčby přípravkem BLENREP a nekojily až do uplynutí tří měsíců po poslední dávce.

Fertilita

Na základě nálezů u zvířat a vzhledem k mechanismu účinku může belantamab mafodotin narušit reprodukční schopnost žen a mužů v reprodukčním věku (viz bod 5.3).

Ženy v reprodukčním věku, které chtějí mít v budoucnu děti, proto musí být před léčbou informovány o možnosti zmrazení vajíček. Mužům léčených tímto přípravkem se doporučuje nechat si před zahájením léčby zmrazit a uchovat vzorky spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek BLENREP má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.4 a 4.8). Pacienty je třeba poučit, aby při řízení nebo obsluze strojů postupovali opatrně, protože přípravek BLENREP může mít vliv na jejich zrak.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Blenrep byla hodnocena u 95 pacientů, kteří dostávali přípravek BLENREP v dávce 2,5 mg/kg ve studii 205678. Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 30\%$) byly keratopatie (71 %) a trombocytopenie (38 %). Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky byly pneumonie (7 %), pyrexie (7 %) a IRR (3 %). Trvalé přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků se vyskytlo u 9 % pacientů, kteří dostávali přípravek BLENREP, přičemž ve 3 % se jednalo o oční nežádoucí účinky.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V Tabulce 3 jsou shrnuty nežádoucí účinky, které se vyskytly u pacientů dostávajících doporučenou dávku přípravku BLENREP 2,5 mg/kg jednou za tři týdny.

Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s mnohočetným myelomem léčených přípravkem BLENREP

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky ^a	Frekvence	Incidence (%)	
			Jakýkoli stupeň	Stupeň 3–4
Infekce a infestace	Pneumonie ^b	Velmi časté	11	7
	Infekce horních cest dýchacích	Časté	9	0
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie ^c	Velmi časté	38	22
	Anémie		27	21

	Lymfopenie ^d		20	17
	Leukopenie ^e		17	6
	Neutropenie ^f		15	11
Poruchy oka	Keratopatie ^g	Velmi časté	71	31
	Příhody rozostřeného vidění ^h		25	4
	Syndrom suchého oka ⁱ		15	1
	Fotofobie	Časté	4	0
	Podráždění oka		3	0
	Ulcerózní keratitida	Méně časté	1	1
	Infekční keratitida		1	1
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Pneumonitida	Není známo	NA	NA
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Velmi časté	25	0
	Průjem		13	1
	Zvracení	Časté	7	2
Poruchy ledvin a močových cest	Albuminurie ^k	Časté	2	1
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Velmi časté	23	4
	Únava		16	2
Vyšetření	Zvýšená aspartátaminotransferáza	Velmi časté	21	2
	Zvýšená gama-glutamyltransferáza		11	3
	Zvýšená kreatinfosfokináza	Časté	5	2
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce související s infuzí ^j	Velmi časté	21	3

NA = není k dispozici

^a Nežádoucí účinky kódované podle databáze MedDRA a s klasifikací stupně závažnosti na základě kritérií CTCAE v4.03.

^b Zahrnuje pneumonii a pneumonii způsobenou virem herpes simplex.

^c Zahrnuje trombocytopenii a snížený počet krevních destiček.

^d Zahrnuje lymfopenii a snížený počet lymfocytů.

^e Zahrnuje leukopenii a snížený počet leukocytů.

^f Zahrnuje neutropenii a snížený počet krevních neutrofilů.

^g Na základě očního vyšetření charakterizovaná jako změny epitelu rohovky s příznaky nebo bez nich.

^h Zahrnuje diplopii, rozostřené vidění, sníženou zrakovou ostrost a poškození zraku.

ⁱ Zahrnuje suchost očí, nepříjemné pocity v oku a svědění oka.

^j Zahrnuje příhody, u kterých zkoušející stanovili souvislost s infuzí. Reakce související s infuzí mohou zahrnovat mimo jiné pyrexii, zimnici, průjem, nauzeu, astenii, hypertenzi, letargii, tachykardii.

^k Identifikováno u pacientů v klinickém programu pro přípravek BLENREP, zahrnujícím i studii 205678. Frekvence je založena na expozici v rámci celého klinického programu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky postihující rohovku

Nežádoucí účinky postihující rohovku byly hodnoceny ve studii 205678 v rámci populace, u které se hodnotila bezpečnost (n=218), která zahrnovala pacienty léčené přípravkem v dávce 2,5 mg/kg

(n=95). Poruchy oka se vyskytly u 74 % pacientů a nejčastějšími nežádoucími účinky byly keratopatie nebo epiteliální změny podobné mikrocystám v epitelu rohovky [identifikované při vyšetření očí, s příznaky nebo bez nich] (71 %), rozostřené vidění (25 %) a syndrom suchého oka (15 %). Zhoršené vidění (Snellenovo skóre horší než 20/50) v lepším oku bylo hlášeno u 18 % pacientů a závažná ztráta zraku (20/200 nebo horší) u lépe vidoucího oka byla hlášena u 1 % pacientů léčených belantamab mafodotinem.

Medián doby do nástupu prvního nálezu na rohovce stupně 2 a vyššího (nejlépe korigovaná zraková ostrost nebo keratopatie při očním vyšetření) byl 36 dnů (rozpětí: 19 až 143 dnů). Medián doby do vymizení těchto nálezů na rohovce byl 91 dnů (rozpětí: 21 až 201 dnů).

Nálezy na rohovce (keratopatie) vedly k odložení dávky u 47 % pacientů a k jejímu snížení u 27 % pacientů. U 3 % pacientů vedly oční příhody k ukončení léčby.

Reakce související s infuzí

V klinických studiích byl při podávání belantamab mafodotinu v dávce 2,5 mg/kg zaznamenán 21 % výskyt reakcí souvisejících s infuzí (IRR), přičemž k většině (90 %) došlo během první infuze.

U většiny IRR byl hlášen stupeň 1 a 2 (6 %, resp. 12 %); 3 % pacientů prodělala reakci stupně 3. Závažné IRR byly hlášeny u 4 % pacientů a zahrnovaly příznaky pyrexie a letargie. Medián doby do nástupu a medián doby trvání prvního výskytu IRR byl jeden den. Jeden pacient (1 %) kvůli IRR léčbu ukončil, neboť při první a druhé infuzi prodělal reakce stupně 3. Nebyly hlášeny IRR stupně 4 ani 5.

Trombocytopenie

Trombocytopenické příhody (trombocytopenie a snížený počet krevních destiček) se vyskytly u 38 % pacientů léčených belantamab mafodotinem v dávce 2,5 mg/kg. K trombocytopenii stupně 2 došlo u 3 % pacientů, stupně 3 u 9 % pacientů a stupně 4 u 13 % pacientů. Ke krvácivým příhodám stupně 3 došlo u 2 % pacientů; nebyly hlášeny žádné příhody stupně 4 ani 5.

Infekce

Infekce horních cest dýchacích byly hlášeny často napříč klinickými studiemi s belantamab mafodotinem a tyto infekce byly většinou mírné až středně těžké (stupně 1 až 3); nastaly u 9 % pacientů léčených belantamab mafodotinem v dávce 2,5 mg/kg. Co se týče infekcí horních cest dýchacích, nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí příhody.

Nejčastějším typem infekce byla pneumonie hlášená u 11 % pacientů léčených belantamab mafodotinem v dávce 2,5 mg/kg. Pneumonie byla také nejčastější závažnou nežádoucí příhodou hlášenou u 7 % pacientů. Infekce s fatálními následky byly zapříčiněny především pneumonií (1 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyl zaznamenán žádný případ předávkování.

Na předávkování belantamab mafodotinem není známé žádné specifické antidotum. V případě předávkování má být pacient monitorován z hlediska možného výskytu jakýchkoli známek nebo příznaků nežádoucích účinků a má být neprodleně nasazena vhodná podpurná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiné monoklonální protilátky a konjugáty protilátka-léčivo, ATC kód: L01FX15

Mechanismus účinku

Belantamab mafodotin je humanizovaná IgG1 κ monoklonální protilátka konjugovaná s cytotoxickou látkou maleimidokaproylmonometyl auristatin F (mcMMAF). Belantamab mafodotin se váže na BCMA na povrchu buňky a je rychle internalizován. Jakmile se dostane dovnitř nádorové buňky, uvolní se cytotoxická látka, která naruší mikrotubulární síť, což vede k zástavě buněčného cyklu a apoptóze. Protilátka podporuje rekrutaci a aktivaci efektorových imunitních buněk, zabíjí nádorové buňky pomocí fagocytózy závislé na protilátkách (*antibody-dependent cellular phagocytosis*) a na protilátkách závislé buněčné cytotoxicity (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*). Apoptóza indukovaná belantamab mafodotinem je doprovázena markery imunogenní buněčné smrti, které mohou přispět k adaptivní imunitní odpovědi vůči nádorovým buňkám.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyzologie srdce

Analýza normalizované délky intervalu QT_c prokázala, že belantamab mafodotin při doporučené dávce 2,5 mg/kg jednou za tři týdny nezpůsobuje významné prodloužení QT_c (>10 ms).

Imunogenita

V klinických studiích pacientů s mnohočetným myelomem mělo po podání belantamab mafodotinu pozitivní test na protilátky proti belantamab mafodotinu <1 % pacientů (2/274). Jeden z těchto dvou pacientů měl pozitivní test na neutralizační protilátky proti belantamab mafodotinu.

Klinická účinnost

Studie 205678 byla otevřená dvouramenná multicentrická studie fáze II, která hodnotila belantamab mafodotin v monoterapii u pacientů s mnohočetným myelomem, u kterých došlo k relapsu po alespoň třech předchozích léčbách a kteří byli refrakterní k léčbě zahrnující imunomodulační látku, inhibitor proteazomu a protilátku proti CD38 buď samostatně nebo v kombinaci. Pacienti byli do studie zařazeni, pokud podstoupili autologní transplantaci kmenových buněk, nebo byli považováni za nezpůsobilé k transplantaci a měli onemocnění měřitelné podle kritérií Mezinárodní pracovní skupiny pro myelom (*International Myeloma Working Group, IMWG*).

Pacienti byli randomizováni do skupin s dávkou 2,5 mg/kg (n=97) nebo 3,4 mg/kg (n=99) belantamab mafodotinu v intravenózní infuzi každé tři týdny až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity (viz tabulka 4).

Údaje uvedené níže pocházejí z kohorty s dávkou 2,5 mg/kg, tzn. s doporučenou terapeutickou dávkou, která byla výsledkem celkového posouzení přínosů a rizik (viz bod 4.2).

Tabulka 4: Výchozí demografické parametry a charakteristiky onemocnění

Výchozí charakteristiky		2,5 mg/kg (n=97)
Věk	Medián (rozsah) Mezikvartilové rozpětí	65,0 (39–85) 60–70
Pohlaví	Muži Ženy	51 (53 %) 46 (47 %)
Výchozí hodnoty dle ECOG	0/1 2	33 %; 50 % 17 %

Stadium dle ISS při screeningu	II III	33 (34 %) 42 (43 %)
Cytogenetické riziko	Vysoké riziko*	26 (27 %)
Počet předchozích linií	Medián Rozpětí	7 (3–21)
Délka expozice	Medián Rozpětí	9 týdnů (2–75)
Léčebné cykly	Medián Rozpětí	3 (1–17)

ECOG = stav tělesné výkonosti podle Eastern Cooperative Oncology Group

ISS = International Staging System

*Cytogenetické faktory indikující vysoké riziko [pozitivní na t (4;14), t (14;16), a 17p13del]

Primárním cílovým parametrem byla celková míra odpovědi, kterou hodnotila nezávislá hodnotící komise (*Independent Review Committee*, IRC) podle jednotných kritérií pro hodnocení léčebné odpovědi u mnohočetného myelomu dle IMWG. Výsledky studie 205678 jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Účinnost přípravku BLENREP u pacientů s mnohočetným myelomem ve studii 205678

Klinická odpověď	2,5 mg/kg (n=97)
Celková míra odpovědi (<i>overall response rate</i> , ORR), % (97,5% CI)	32 % (22; 44)
Stringent kompletní odpověď (<i>stringent complete response</i> , sCR), n (%)	2 (2 %)
Kompletní odpověď (<i>complete response</i> , CR), n (%)	5 (5 %)
Velmi dobrá částečná odpověď (<i>very good partial response</i> , VGPR), n (%)	11 (11 %)
Částečná odpověď (<i>partial response</i> , PR), n (%)	13 (13 %)
Klinický benefit (CBR)*, % (95% CI)	36 % (26,6; 46,5)
Medián trvání odpovědi v měsících (95% CI)	11 (4,2 až Nedosaženo)
Pravděpodobnost zachování odpovědi po 12 měsících (95% CI)	0,50 (0,29; 0,68)
Medián doby do odpovědi v měsících (95% CI)	1,5 (1,0; 2,1)
Medián doby do nejlepší odpovědi v měsících (95% CI)	2,2 (1,5; 3,6)
Medián celkového přežití v měsících (95% CI)	13,7 (9,9 až Nedosaženo)
Pravděpodobnost přežití za 12 měsíců (95% CI)	0,57 (0,46; 0,66)

*CBR: sCR + CR + VGPR + PR + minimální odpověď

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem BLENREP u všech podskupin pediatrické populace v indikaci mnohočetný myelom (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Belantamab mafodotin vykazoval maximální koncentraci při ukončení či krátce po ukončení infuze, zatímco koncentrace cys-mcMMAF dosahovaly maxima za cca 24 hodin po podání přípravku. Geometrický průměr koncentrací C_{max} a $AUC_{(0-\tau)}$ belantamab mafodotinu byl 43 $\mu\text{g/ml}$, resp. 4 666 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Geometrický průměr koncentrací C_{max} a $AUC_{(0-168\text{h})}$ cys-mcMMAF byl 0,90 ng/ml , resp. 84 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$.

Distribuce

Průměrný distribuční objem belantamab mafodotinu v ustáleném stavu byl 10,8 l.

Biotransformace

Předpokládá se, že část belantamab mafodotinu, kterou tvoří monoklonální protilátka, působením ubikvitiných proteolytických enzymů podléhá proteolýze a rozštěpí se na menší peptidy a jednotlivé aminokyseliny. Cys-mcMMAF měl ve studiích inkubace humánní hepatální frakce S9 omezenou metabolickou clearance.

Lékové interakce

Studie *in vitro* prokázaly, že cys-mcMMAF je substrátem polypeptidu transportujícího organické anionty (*organic anion transporting polypeptide*, OATP)1B1 a OATP1B3, multilékového rezistentního proteinu (*multidrug resistance-associated protein*, MRP)1, MRP2, MRP3, exportní pumpy solí žlučových kyselin (*bile salt export pump*, BSEP) a možný substrát P-glykoproteinu (P-gp).

Eliminace

Belantamab mafodotin byl eliminován pomalu s celkovou plazmatickou clearance 0,92 l/den a terminálním poločasem 12 dnů. Časem se clearance snížila o 28 % na 0,67 l/den s eliminačním poločasem 14 dnů. Před podáním přípravku byly koncentrace cys-mcMMAF u každé dávky obvykle pod limitem kvantifikace (0,05 ng/ml).

Ve studii na zvířatech bylo přibližně 83 % radioaktivní dávky cys-mcMMAF vyloučeno stolicí; vylučování močí (přibližně 13 %) bylo minoritní; v lidské moči byl zjištěn intaktní cys-mcMMAF beze stop jiných metabolitů majících souvislost s MMAF.

Linearita/nelinearita

Belantamab mafodotin vykazuje farmakokinetiku úměrnou velikosti dávky napříč doporučeným dávkovacím rozmezím s postupně se snižující clearance v čase.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (ve věku ≥ 65 let):

U starších pacientů nebyly provedeny formální studie. Věk nebyl v populačních farmakokinetických analýzách významnou proměnnou.

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny formální studie u pacientů s poruchou funkce ledvin. Funkce ledvin nebyla v populačních farmakokinetických analýzách zahrnujících pacienty s normální funkcí ledvin, mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin významnou proměnnou.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny formální studie u pacientů s poruchou funkce jater. Funkce jater nebyla v populačních farmakokinetických analýzách zahrnujících pacienty s normální funkcí jater nebo s mírnou poruchou funkce jater významnou proměnnou.

Tělesná hmotnost

Tělesná hmotnost byla významná proměnná v populačních farmakokinetických analýzách. Předpokládaná hodnota C_{1au} belantamab mafodotinu byla vyšší o 10 % při tělesné hmotnosti 100 kg (o 20 % vyšší při 130 kg) a o 10 % nižší při tělesné hmotnosti 55 kg (o 20 % nižší při 40 kg) ve srovnání s typickým pacientem (75 kg).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologie a/nebo farmakologie u zvířat

Neklinické studie na potkanech a opicích po expozici odpovídající $\geq 1,2$ násobku doporučené klinické dávky (2,5 mg/kg) odhalily v přímé souvislosti s belantamab mafodotinem zejména zvýšené hodnoty jaterních enzymů někdy doprovázené hepatocelulární nekrózou při ≥ 10 , resp. ≥ 3 mg/kg, a zvýšený počet alveolárních makrofágů spojený s eozinofilním materiálem v plicích při ≥ 3 mg/kg (pouze u potkanů). Většina nálezů u zvířat souvisela s cytotoxickým konjugátem přípravku; histopatologické změny pozorované ve varlatech a plicích nebyly u potkanů reverzibilní.

U potkanů a králíků byla pozorována jednobuněčná nekróza v epitelu rohovky a/nebo zvýšení mitotické aktivity epitelových buněk rohovky. U králíků byl pozorován zánět rohovkového stromatu, který koreloval s povrchovým zákalem a vaskularizací. Belantamab mafodotin pronikal do buněk celého organismu mechanismem, který nemá souvislost s expresí BCMA receptorů na buněčné membráně.

Karcinogenita a mutagenita

Belantamab mafodotin byl genotoxický v *in vitro* screeningovém testu na lidských lymfocytech, což odpovídá farmakologickému účinku disrupce mikrotubulů působením cys-mcMMAF způsobujícímu aneuploidii.

S belantamab mafodotinem neproběhly žádné studie karcinogenity ani definitivní genotoxicity.

Reprodukční toxikologie

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech, které by hodnotily potenciální účinek belantamab mafodotinu na reprodukci nebo vývoj. Mechanismus účinku spočívá v likvidaci rychle se dělicích buněk, což by ovlivnilo vyvíjející se zárodek, jehož buňky se rychle dělí. Existuje také potenciální riziko dědičných změn způsobených aneuploidií v ženských zárodečných buňkách.

U zvířat byly pozorovány účinky na samčí a samičí rozmnožovací orgány při dávkách ≥ 10 mg/kg, což je přibližně čtyřnásobek klinické dávky. Po třech týdenních dávkách byly ve vaječnicích potkanů pozorovány luteinizované anovulační folikuly. Nálezy na samčích reprodukčních orgánech potkanů, které byly nepříznivé a progredovaly po opakovaných dávkách, zahrnovaly výraznou degeneraci/atrofii tubuli seminiferi, která obvykle nebyla reverzibilní po vysazení přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-citrátu

Kyselina citronová

Dihydrát trehalosy

Dihydrát dinatrium-edetátu

Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Roztok po rekonstituci

Rekonstituovaný roztok lze uchovávat až čtyři hodiny při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) nebo v chladničce (2 °C až 8 °C) po dobu až čtyř hodin. Chraňte před mrazem.

Naředěný roztok

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li naředěný roztok použit okamžitě, lze jej před podáním uchovávat v chladničce (2 °C až 8 °C) po dobu až 24 hodin. Chraňte před mrazem. Pokud byl naředěný roztok uchovávan v chladničce, musí roztok před podáním dosáhnout pokojové teploty.

Naředěný infuzní roztok lze uchovávat při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) nejdéle po dobu šesti hodin (včetně doby podávání infuze).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná injekční lahvička typu 1 uzavřená bromobutylovou pryžovou zátkou s hliníkovou krytkou a plastovým odnímatelným víčkem obsahující 100 mg prášku.

Velikost balení: 1 injekční lahvička

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava infuzního roztoku

BLENREP je cytotoxický protinádorový léčivý přípravek. Při manipulaci je třeba dodržovat správné postupy. Při rekonstituci a ředění roztoku použijte aseptickou techniku.

Doporučená dávka přípravku BLENREP je 2,5 mg/kg podávaná jako intravenózní infuze jednou za tři týdny.

Dávku (mg), celkový objem (ml) potřebného roztoku a počet potřebných injekčních lahviček vypočítejte podle aktuální tělesné hmotnosti pacienta (kg).

Rekonstituce

1. Injekční lahvičku/lahvičky s přípravkem BLENREP vyjměte z chladničky a nechte stát po dobu přibližně 10 minut, dokud nebude mít pokojovou teplotu.

2. Koncentrace 50 mg/ml dosáhnete rekonstitucí jedné injekční lahvičky s 2 ml vody pro injekci. Injekční lahvičkou jemně zakružte, čímž napomůžete rozpuštění. Netřepejte.
3. Rekonstituovaný roztok vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje částice a zda není neobvykle zabarven. Rekonstituovaný roztok musí být čirá až opalescentní, bezbarvá až žlutohnědá kapalina. Pokud pozorujete jiné cizorodé částice než průsvitné až bílé bílkovinné částice, injekční lahvičku s rekonstituovaným roztokem zlikvidujte.

Pokyny k ředění pro intravenózní podání

1. Z každé injekční lahvičky odeberte potřebný objem pro vypočítanou dávku.
2. Do infuzního vaku obsahujícího 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) přidejte potřebné množství přípravku BLENREP. Jemným převrácením zředěný roztok promíchejte. Konečná koncentrace zředěného roztoku má být v rozmezí 0,2 mg/ml až 2 mg/ml. NEPROTŘEPÁVEJTE.
3. Veškerý nepoužitý rekonstituovaný roztok přípravku BLENREP, který zůstal v injekční lahvičce, zlikvidujte.

Pokud není zředěný roztok použit okamžitě, může být uchováván v chladničce (2 °C až 8 °C) po dobu až 24 hodin před podáním. Pokud byl zředěný roztok uchováván v chladničce, musí být jeho teplota před podáním vyrovnána na pokojovou teplotu. Zředěný roztok může být uchováván při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) maximálně po dobu šesti hodin (včetně doby podávání infuze).

Pokyny pro podávání

1. Zředěný roztok podávejte intravenózní infuzí po dobu minimálně 30 minut pomocí infuzního setu vyrobeného z polyvinylchloridu nebo polyolefinu.
2. Filtrace zředěného roztoku není nutná. Pokud je však zředěný roztok filtrován, doporučuje se filtr na bázi polyethersulfonu (PES).

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1474/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. srpna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

06/2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.