

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Blenrep 70 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Blenrep 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Belantamab mafodotin konjugat je protutijela i lijeka (engl. *antibody-drug conjugate*, ADC) koji sadrži belantamab, afukozilirano humanizirano monoklonsko IgG1κ protutijelo specifično za antigen za sazrijevanje B-stanica (engl. *B-cell maturation antigen*, BCMA) i proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNA u staničnoj liniji sisavaca (jajnik kineskog hrčka), konjugiran s maleimidokaproilmonometilauristatinom F (mcMMAF).

Blenrep 70 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica praška sadrži 70 mg belantamab mafodotina.

Nakon rekonstitucije s 1,4 ml vode za injekcije, jedan ml otopine sadrži 50 mg belantamab mafodotina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica rekonstituirane otopine sadrži 0,28 mg polisorbata 80 u 1,4 ml otopine koja se može izvući iz bočice.

Blenrep 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica praška sadrži 100 mg belantamab mafodotina.

Nakon rekonstitucije s 2 ml vode za injekcije, jedan ml otopine sadrži 50 mg belantamab mafodotina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica rekonstituirane otopine sadrži 0,4 mg polisorbata 80 u 2 ml otopine koja se može izvući iz bočice.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Liofilizirani bijeli do žuti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Blenrep je indiciran za liječenje relapsnog ili refraktornog multiplog mijeloma u odraslih bolesnika:

- u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom u bolesnika koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju; i
- u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom u bolesnika koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju, uključujući lenalidomid.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Blenrep započinju i nadziru liječnici s iskustvom u liječenju multiplog mijeloma.

Preporučena potporna skrb

Oftalmolog treba provesti oftalmološki pregled bolesnika (uključujući ocjenu oštine vida i pregled procjepnom svjetiljkom) prije svake od prve 4 doze lijeka Blenrep, a zatim prema kliničkoj procjeni (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Primjenu lijeka Blenrep treba nastaviti prema preporučenom rasporedu sve do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Blenrep se primjenjuje u kombinaciji s drugim terapijama (vidjeti Tablicu 1). Za druge lijekove koji se primjenjuju istodobno s lijekom Blenrep vidjeti dio 5.1 i njihove trenutno odobrene sažetke opisa svojstava lijeka.

Tablica 1: Preporučeni raspored primjene početne doze lijeka Blenrep u kombinaciji s drugim terapijama

Kombinirani režim liječenja	Preporučeni raspored primjene početne doze
S bortezomibom i deksametazonom (BVd) ^a (trajanje ciklusa = 3 tjedna)	2,5 mg/kg jedanput svaka 3 tjedna
S pomalidomidom i deksametazonom (BPd) (trajanje ciklusa = 4 tjedna)	1. ciklus: 2,5 mg/kg jedanput Od 2. ciklusa nadalje: 1,9 mg/kg jedanput svaka 4 tjedna

^a Bortezomib i deksametazon se primjenjuju prvih 8 ciklusa.

Ako bolesnik propusti planiranu dozu lijeka Blenrep zbog nekih drugih razloga osim nuspojava, preporučuje se nastaviti primjenu lijeka Blenrep počevši od sljedećeg planiranog ciklusa liječenja.

Ako bolesnik propusti planiranu dozu lijeka Blenrep zbog nuspojava, preporučuje se nastaviti primjenu lijeka Blenrep počevši od sljedećeg planiranog ciklusa liječenja nakon oporavka od nuspojava (vidjeti Tablicu 3).

Prilagodbe doze

Gotovo svim bolesnicima potrebno je prilagođavati dozu da bi liječenje bilo sigurno i podnošljivo. Razine smanjenja doze lijeka Blenrep navedene su u Tablici 2. Preporuke za prilagodbu doze radi zbrinjavanja nuspojava navedene su u Tablici 3.

Tablica 2: Raspored smanjenja doze lijeka Blenrep

	Kombinacija s borteomibom i deksametazonom	Kombinacija s pomalidomidom i deksametazonom
Preporučeni raspored primjene početne doze	2,5 mg/kg svaka 3 tjedna	2,5 mg/kg jednokratno u 1. ciklusu, a zatim 1,9 mg/kg svaka 4 tjedna počevši od 2. ciklusa
Doza smanjena za 1 razinu	1,9 mg/kg svaka 3 tjedna	1,9 mg/kg svakih 8 tjedana
Doza smanjena za 2 razine	NP ^a	1,4 mg/kg svakih 8 tjedana

NP = nije primjenjivo.

^a Ne postoji druga razina smanjenja doze

Očne nuspojave

Očne nuspojave ocjenjivale su se na temelju nalaza oftalmološkog pregleda, koji su uključivali kombinaciju nalaza pregleda rožnice i najbolje korigirane oštine vida (engl. *best corrected visual acuity*, BCVA). Nadležni liječnik treba pregledati nalaze oftalmološkog pregleda prije nego što odredi dozu lijeka Blenrep.

Nalazi pregleda rožnice mogu, ali ne moraju biti praćeni promjenama BCVA rezultata. Težina očnih nuspojava određuje se na temelju teže pogođenog oka jer oba oka ne moraju biti zahvaćena u istoj mjeri. Važno je da liječnici pri razmatranju odgode i smanjenja doze uzmu u obzir ne samo nalaze pregleda rožnice, već i promjene oštine vida te prijavljene simptome.

Ako se doza smanji zbog očnih nuspojava, ne smije se ponovno povećati. Kod drugih nuspojava koje nisu vezane uz oko se ponovno povećanje doze mora temeljiti na kliničkoj procjeni, ako je to primjenjivo.

Tablica 3: Preporučene prilagodbe doze zbog nuspojava

Nuspojava	Težina^a	Preporučena prilagodba doze
Očne nuspojave ^b (vidjeti dio 4.4)	Blage (1. stupanj) <i>Nalaz(i) pregleda rožnice</i> Blaga površinska točkasta keratopatija koja predstavlja pogoršanje u odnosu na početno stanje, uz simptome ili bez njih. <i>Promjena BCVA rezultata</i> Smanjenje oštine vida u odnosu na početnu vrijednost ekvivalentno smanjenju za 1 redak na Snellenovoj tablici.	Nastaviti liječenje trenutnom dozom.

Nuspojava	Težina ^a	Preporučena prilagodba doze
	<p>Umjerene (2. stupanj) <i>Nalaz(i) pregleda rožnice</i> Umjerena površinska točkasta keratopatija, mjestimični depoziti nalik mikrocistama, periferno subepitelno zamućenje ili novonastali opacitet perifernog dijela strome.</p> <p><i>Promjena BCVA rezultata</i> Smanjenje početnog rezultata za 2 retka (i oštrina vida ekvivalentna rezultatu od najmanje 20/200 na Snellenovoj tablici).</p> <p>ili</p> <p>Teške (3. stupanj) <i>Nalaz(i) pregleda rožnice</i> Teška površinska točkasta keratopatija, difuzni depoziti nalik mikrocistama koji zahvaćaju središnji dio rožnice, središnje subepitelno zamućenje ili novonastali opacitet središnjeg dijela strome.</p> <p><i>Promjena BCVA rezultata</i> Smanjenje početnog rezultata za ≥ 3 retka (i oštrina vida ekvivalentna rezultatu od najmanje 20/200 na Snellenovoj tablici).</p>	<p>Odgoditi primjenu lijeka dok se nalazi pregleda rožnice i BCVA-e ne ublaže do blage težine ili boljeg rezultata. Nastaviti liječenje dozom smanjenom za 1 razinu, kako je opisano u Tablici 2. Ako se toksičnost utvrdi prije primjene Bpd-a u 2. ciklusu, dozu lijeka Blenrep za 2. i sve sljedeće cikluse treba smanjiti na 1,9 mg/kg svaka 4 tjedna.</p>
	<p>Oštećenje epitela rožnice, primjerice ulkus rožnice, ili promjena BCVA rezultata na vrijednost lošiju od 20/200 (4. stupanj)</p> <p><i>Nalaz(i) pregleda rožnice</i> Oštećenje epitela rožnice, primjerice ulkus rožnice.^b</p>	<p>Odgoditi primjenu lijeka dok se nalazi pregleda rožnice i BCVA-e ne ublaže do blage težine ili boljeg rezultata. Nastaviti liječenje dozom smanjenom za 1 razinu (Bvd) odnosno 2 razine (Bpd), kako je opisano u Tablici 2, ako je to primjenjivo.</p> <p>U slučaju simptoma koji se pogoršavaju i ne odgovaraju na prikladno zbrinjavanje, razmotriti trajni prekid liječenja.</p>

Nuspojava	Težina ^a	Preporučena prilagodba doze
	<i>Promjena BCVA rezultata</i> Smanjenje oštine vida ekvivalentno rezultatu lošijem od 20/200 na Snellenovoj tablici.	
Trombocitopenija ^c (vidjeti dio 4.4)	3. stupanj	Bez krvarenja: <ul style="list-style-type: none"> bolesnicima koji primaju 2,5 mg/kg dozu lijeka Blenrep treba smanjiti na 1,9 mg/kg. Kod primjene BVd-a može se razmotriti povratak na prethodnu dozu nakon što se trombocitopenija ublaži do 2. ili nižeg stupnja, ako je to primjenjivo. bolesnici koji primaju dozu od $\leq 1,9$ mg/kg trebaju nastaviti primati istu dozu. <p>S krvarenjem:</p> <ul style="list-style-type: none"> odgoditi primjenu lijeka Blenrep do oporavka na 2. ili niži stupanj. Bolesnici koji su prethodno primali dozu od 2,5 mg/kg trebaju nastaviti primati Blenrep u dozi od 1,9 mg/kg. Bolesnici koji primaju dozu od $\leq 1,9$ mg/kg trebaju nastaviti primati istu dozu. <p>Razmotriti dodatno potporno liječenje (npr. transfuziju) u skladu s kliničkom procjenom i lokalnom praksom.</p>
	4. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka. Razmotriti ponovno uvođenje liječenja u slučaju oporavka na 3. ili niži stupanj, pod uvjetom da nema aktivnog krvarenja pri ponovnom uvođenju liječenja. Bolesnici koji su prethodno primali dozu od 2,5 mg/kg trebaju nastaviti primati Blenrep u dozi od 1,9 mg/kg. Bolesnici koji primaju dozu od $\leq 1,9$ mg/kg trebaju nastaviti primati istu dozu.
Reakcije povezane s infuzijom (vidjeti dio 4.4)	2. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu infuzije i primijeniti potporno liječenje. Nakon što se simptomi ublaže do 1. ili nižeg stupnja, nastaviti primjenu infuzije brzinom smanjenom za najmanje 50 % i razmotriti premedikaciju.
	3. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu infuzije i primijeniti potporno liječenje. Nakon što se simptomi povuku, nastaviti primjenu infuzije smanjenom brzinom. Za daljnje infuzije razmotriti premedikaciju.
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje lijekom Blenrep. <ul style="list-style-type: none"> U slučaju anafilaktičke ili za život opasne reakcije na infuziju trajno obustaviti primjenu infuzije i primijeniti odgovarajuću hitnu medicinsku pomoć.
Pneumonitis (vidjeti dio 4.8)	≥ 3 . stupanj	Trajno prekinuti liječenje lijekom Blenrep.

Nuspojava	Težina ^a	Preporučena prilagodba doze
Druge nuspojave (vidjeti dio 4.8)	3. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka Blenrep do oporavka na 1. ili niži stupanj. Bolesnici koji su prethodno primali dozu od 2,5 mg/kg trebaju nastaviti primati Blenrep u dozi od 1,9 mg/kg. Bolesnici koji primaju dozu od ≤ 1,9 mg/kg trebaju nastaviti primati istu dozu.
	4. stupanj	Razmotriti trajni prekid liječenja lijekom Blenrep. U slučaju nastavka liječenja odgoditi primjenu lijeka Blenrep do oporavka na 1. ili niži stupanj. Bolesnici koji su prethodno primali dozu od 2,5 mg/kg trebaju nastaviti primati Blenrep u dozi od 1,9 mg/kg. Bolesnici koji primaju dozu od ≤ 1,9 mg/kg trebaju nastaviti primati istu dozu.

BCVA = najbolja korigirana oštrina vida; BPd = Blenrep s pomalidomidom i deksametazonom; BVd = Blenrep s bortezomibom i deksametazonom.

^a Stupanj težine drugih nuspojave koje nisu vezane uz oko određivao se na temelju Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE).

^b Oštećenje rožnice može uzrokovati ulkuse rožnice, koje treba liječiti bez odlaganja i prema kliničkoj procjeni oftalmologa. Po svojoj definiciji, ulkus rožnice podrazumijeva oštećenje epitela uz infiltraciju podležeće strome.

^c Ako se trombocitopenija smatra povezanom s bolešću, ako nije praćena krvarenjem i ako se uz transfuziju broj trombocita oporavi na $> 25 \times 10^9/l$, može se razmotriti nastavak liječenja trenutnom dozom.

Posebne populacije

Starije osobe

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] 60 – 89 ml/min), umjerenim (eGFR 30 – 59 ml/min) i teškim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR < 30 ml/min, koje ne zahtijeva dijalizu), kao ni u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti (eGFR < 15 ml/min, koje zahtijeva dijalizu) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin iznad gornje granice normale [GGN] do $\leq 1,5 \times$ GGN i bilo koja vrijednost aspartat aminotransferaze [AST] ili ukupni bilirubin \leq GGN i AST > GGN). Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s umjerenim (ukupni bilirubin $> 1,5 \times$ GGN do $\leq 3,0 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a) i teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin $> 3,0 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a), pa nije moguće dati preporuku za doziranje u tih bolesnika. U tih bolesnika se Blenrep smije primjenjivati samo ako moguće koristi nadmašuju moguće rizike (vidjeti dio 5.2).

Tjelesna težina

Blenrep se primjenjuje u dozi određenoj na temelju bolesnikove stvarne tjelesne težine na početku liječenja, a ispitivao se u bolesnika tjelesne težine od 37 do 170 kg (vidjeti dio 5.2). Ako se tijekom liječenja tjelesna težina promijeni za $> 10 \%$, potrebno je ponovno izračunati dozu na temelju bolesnikove stvarne tjelesne težine u trenutku primjene lijeka.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Blenrep u pedijatrijskoj populaciji za liječenje relapsnog ili refraktornog multiplog mijeloma.

Način primjene

Blenrep je namijenjen samo za intravensku infuziju, a primjenjuje se pumpom za intravensku infuziju tijekom približno 30 minuta, koristeći set za infuziju načinjen od poli(vinilklorida) ili poliolefina. U slučaju pojave reakcije povezane s infuzijom primjena lijeka može potrajati duže od 30 minuta, no ukupno vrijeme uporabe razrijeđenog lijeka, koje uključuje i pripremu i primjenu doze, ne smije premašiti dopuštenih 6 sati.

Blenrep se ne smije primijeniti brzom (engl. *push*) ni bolus intravenskom injekcijom.

Prije primjene Blenrep se mora razrijediti.

Razrijeđenu otopinu nije potrebno filtrirati. Međutim, ako se razrijeđena otopina ipak filtrira, preporučuje se koristiti poli(etersulfonski) (PES) filtar veličine pora od 0,2 µm ili 0,22 µm.

Za upute o razrijeđivanju lijeka, mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka te upute o rukovanju bočicama i njihovu zbrinjavanju vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Očne nuspojave

Kod primjene lijeka Blenrep prijavljene su očne nuspojave (npr. zamagljen vid, suho oko, iritacija oka i fotofobija). Najčešće prijavljeni nalazi pregleda rožnice uključuju površinsku točkastu keratopatiju, promjene nalik mikrocistama u epitelu rožnice i zamućenje, uz simptome ili promjene oštine vida ili bez njih. Klinički značajne promjene oštine vida mogu biti povezane s privremenim poteškoćama pri upravljanju vozilima ili rukovanju strojevima (vidjeti dijelove 4.7 i 4.8). Bolesnicima treba savjetovati da u slučaju pojave simptoma povezanih s vidom privremeno izbjegavaju aktivnosti poput upravljanja vozilima ili rukovanja strojevima (vidjeti dio 4.7) te da odmah prijave sve promjene vida. Preporučuje se redovito oftalmološko praćenje.

Liječnici također trebaju potaknuti bolesnike da ih obavijeste o svim očnim simptomima. Potrebno je provesti oftalmološki pregled, koji uključuje ocjenu oštine vida i pregled procjepnom svjetiljkom, prije svake od prve 4 doze lijeka Blenrep i tijekom liječenja u skladu s kliničkom procjenom.

Bolesnicima treba savjetovati da tijekom liječenja primjenjuju umjetne suze bez konzervansa najmanje 4 puta na dan. Bolesnici trebaju izbjegavati nošenje kontaktnih leća do završetka liječenja. U skladu s uputama oftalmologa mogu se koristiti terapijske kontaktne leće.

Bolesnicima kod kojih se utvrde nalazi na rožnici (keratopatije, kao što su površinska točkasta keratopatija ili depoziti nalik mikrocistama), uz promjene oštine vida ili bez njih, možda će trebati prilagoditi dozu (odgoditi primjenu i/ili smanjiti dozu) ili trajno prekinuti liječenje ovisno o težini nalaza (vidjeti Tablicu 3).

Prijavljeni su slučajevi promjena subbazalnog živčanog spleta rožnice (npr. fragmentacija živčanih vlakana i gubitak živčanih vlakana) koje dovode do hipoestezije rožnice i slučajevi ulkusa rožnice (ulcerozni i infektivni keratitis) (vidjeti dio 4.8). Ti slučajevi zahtijevaju liječenje bez odgode i u skladu s kliničkom procjenom oftalmologa. Liječenje lijekom Blenrep treba privremeno prekinuti dok ulkus rožnice ne zacijeli (vidjeti Tablicu 3).

Trombocitopenija

Kod primjene lijeka Blenrep prijavljeni su trombocitopenijski događaji (trombocitopenija i smanjen broj trombocita). Trombocitopenija može dovesti do ozbiljnih događaja krvarenja, uključujući gastrointestinalno i intrakranijalno krvarenje (vidjeti dio 4.8).

Tijekom cijelog liječenja potrebno je često kontrolirati kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, uključujući broj trombocita. Bolesnicima s trombocitopenijom 3. ili 4. stupnja ili onima koji se istodobno liječe antikoagulansima možda će biti potrebno češće praćenje i prilagodba liječenja odgodom ili smanjenjem doze (vidjeti Tablicu 3). Može se primijeniti potporna terapija (npr. transfuzije trombocita) u skladu sa standardnom medicinskom praksom.

Reakcije povezane s infuzijom

Kod primjene lijeka Blenrep prijavljene su reakcije povezane s infuzijom. Većina reakcija povezanih s infuzijom bila je 1. ili 2. stupnja težine i povukla se istoga dana (vidjeti dio 4.8). Ako tijekom primjene nastupi reakcija povezana s infuzijom 2. ili višeg stupnja, treba smanjiti brzinu infuzije ili prekinuti infuziju, ovisno o težini simptoma. Potrebno je uvesti odgovarajuće medicinsko liječenje i zatim nastaviti infuziju smanjenom brzinom ako je bolesnikovo stanje stabilno. Ako nastupi reakcija povezana s infuzijom 2. ili višeg stupnja, kod daljnjih infuzija treba razmotriti premedikaciju (vidjeti Tablicu 3).

Pneumonitis

Kod primjene lijeka Blenrep zabilježeni su slučajevi pneumonitisa, uključujući događaje sa smrtnim ishodom. Bolesnike s novonastalim ili neobjašnjenim pogoršanjem plućnih simptoma (npr. kašalj, dispneja) mora se procijeniti kako bi se isključio mogući pneumonitis. U slučaju suspektnog ili potvrđenog pneumonitisa 3. ili višeg stupnja, preporučuje se prekinuti primjenu lijeka Blenrep i uvesti odgovarajuće liječenje.

Reaktivacija virusa hepatitisa B

U bolesnika liječenih lijekovima s ciljanim djelovanjem na B-stanice, uključujući Blenrep, moguća je reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV), koja u nekim slučajevima može uzrokovati fulminantni hepatitis, zatajenje jetre i smrt. Bolesnike s pozitivnim nalazom serološkog testiranja na HBV mora se pratiti zbog moguće pojave kliničkih i laboratorijskih znakova reaktivacije HBV-a u skladu s kliničkim smjernicama. U bolesnika u kojih tijekom liječenja lijekom Blenrep dođe do reaktivacije HBV-a mora se privremeno prekinuti liječenje, a bolesnike liječiti u skladu s kliničkim smjernicama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Polisorbat 80

Ovaj lijek sadrži polisorbat 80 (E433) koji može uzrokovati alergijske reakcije. Jedna bočica od 70 mg sadrži 0,28 mg polisorbata 80 (E433) u 1,4 ml rekonstituirane otopine koja se može izvući iz bočice, a jedna bočica od 100 mg sadrži 0,4 mg polisorbata 80 (E433) u 2 ml rekonstituirane otopine koja se može izvući iz bočice.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Prema dostupnim *in vitro* i kliničkim podacima, rizik od farmakokinetičkih ili farmakodinamičkih interakcija između belantamab mafodotina i drugih lijekova je nizak. Kliničke farmakokinetičke ocjene belantamab mafodotina u kombinaciji s bortezomibom, lenalidomidom, pomalidomidom i/ili deksametazonom ne ukazuju na klinički značajne interakcije između belantamab mafodotina i tih lijekova u obliku malih molekula.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena i muškaraca

Žene

U žena reproduktivne dobi mora se utvrditi status trudnoće prije početka liječenja lijekom Blenrep. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Blenrep i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze.

Muškarci

Muškarci čije su partnerice reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Blenrep i još najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni belantamab mafodotina u trudnica. S obzirom na mehanizam djelovanja monometilauristatina F (MMAF), koji je citotoksična komponenta ovog lijeka, belantamab mafodotin može uzrokovati embrio-fetalno oštećenje kad se primijeni trudnici (vidjeti dio 5.3). Poznato je da ljudski imunoglobulini G (IgG) prolaze kroz placentalnu barijeru, što znači da i belantamab mafodotin, koji je IgG, ima potencijal prijenosa s majke na fetus u razvoju.

Ne preporučuje se koristiti Blenrep tijekom trudnoće, osim u slučajevima kad moguća korist za majku nadilazi moguću riziku za fetus. Ako se trudnicu mora liječiti, treba je jasno upoznati s mogućim rizikom za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se belantamab mafodotin u majčino mlijeko. Imunoglobulin G (IgG) prisutan je u majčinu mlijeku u malim količinama. Budući da je belantamab mafodotin humanizirano IgG monoklonsko protutijelo i s obzirom na njegov mehanizam djelovanja, može potencijalno uzrokovati ozbiljne nuspojave u dojene novorođenčadi ili dojenčadi liječenih majki.

Blenrep se ne smije primjenjivati tijekom dojenja, a dojenje treba izbjegavati još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Blenrep.

Plodnost

Prema nalazima iz ispitivanja na životinjama i s obzirom na mehanizam djelovanja, belantamab mafodotin može narušiti plodnost žena i muškaraca reproduktivne dobi (vidjeti dio 5.3).

Stoga žene reproduktivne dobi i muškarce liječene lijekom Blenrep koji žele imati djecu u budućnosti liječnici mogu savjetovati o očuvanju plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Blenrep umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Bolesnicima se mora savjetovati da budu oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima dok primaju Blenrep jer on može utjecati na vid i sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima zbog učinka na oštrinu vida i drugih očnih nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave (bilo kojeg stupnja) bile su nalazi na rožnici (uključujući keratopatiju) (84 %), smanjenje oštrine vida (81 %), trombocitopenija (62 %), zamagljen vid (52 %), suho oko (36 %), osjećaj stranog tijela u oku (32 %), fotofobija (30 %), iritacija oka (28 %), neutropenija (27 %), anemija (23 %), proljev (23 %), neuropatije (23 %) i bol u oku (21 %).

Najčešće ozbiljne nuspojave (bilo kojeg stupnja) bile su pneumonija (9 %), pireksija (4 %), bolest COVID-19 (3 %), pneumonija uzrokovana bolešću COVID-19 (3 %) i trombocitopenija (2 %).

Udio ispitanika koji su prekinuli liječenje zbog nuspojava iznosio je 24 %. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bili su očni događaji (7 %).

Učestalost smanjenja doze zbog nuspojava iznosila je 63 %. Najčešće nuspojave koje su dovele do smanjenja doze bili su očni događaji (39 %), trombocitopenija (12 %), smanjen broj trombocita (6 %), nesаница (5 %), periferna senzorna neuropatija (5 %), periferna neuropatija (5 %), neutropenija (4 %), umor (3 %) i smanjen broj neutrofila (2 %).

Učestalost odgode doze zbog nuspojava iznosila je 83 %. Najčešće nuspojave koje su dovele do odgode doze bili su očni događaji (67 %), trombocitopenija (16 %), bolest COVID-19 (11 %), smanjen broj trombocita (8 %), neutropenija (8 %), infekcija gornjeg dišnog sustava (7 %), pneumonija (7 %), proljev (4 %), pireksija (4 %), smanjen broj neutrofila (4 %), periferna senzorna neuropatija (4 %), bronhitis (3 %), pneumonija uzrokovana bolešću COVID-19 (3 %), katarakta (3 %), periferna neuropatija (3 %) i povišena vrijednost alanin aminotransferaze (3 %).

Tablični prikaz nuspojava

Učestalosti nuspojava temelje se na učestalostima štetnih događaja svih uzroka, koji su utvrđeni u bolesnika s multiplim mijelomom izloženih belantamab mafodotinu i za koje je temeljitom ocjenom utvrđena barem razumna mogućnost uzročne-posljedične povezanosti između lijeka i štetnog događaja.

Sigurnost belantamab mafodotina ocjenjivala se u više od 7500 bolesnika s multiplim mijelomom, uključujući 516 bolesnika liječenih belantamab mafodotinom u trojnoj terapiji u sklopu ispitivanja DREAMM-6 (otvoreno ispitivanje faze 1/2 provedeno radi utvrđivanja doze), DREAMM-7 i DREAMM-8, 312 bolesnika liječenih belantamab mafodotinom u monoterapiji u sklopu ispitivanja DREAMM-2 i DREAMM-3 te bolesnike liječene nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su navedene u Tablici 4 prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Učestalost je definirana kako slijedi:

Vrlo često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$

Rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$

Vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Tablica 4: Nuspojave u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih belantamab mafodotinom u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost	Incidencija (%)	
			Bilo koji stupanj	3. – 4. stupanj
Infekcije i infestacije	bolest COVID-19	vrlo često	18	3
	infekcija gornjih dišnog sustava	vrlo često	15	< 1
	pneumonija	vrlo često	13	7
	infekcija mokraćnog sustava	često	9	2
	bronhitis	često	5	< 1
	pneumonija uzrokovana bolešću COVID-19	često	3	2
	reaktivacija hepatitisa B	manje često	< 1	< 1
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija ^a	vrlo često	62	47
	neutropenija ^b	vrlo često	27	22
	anemija	vrlo često	23	12
	limfopenija ^c	vrlo često	10	7
	leukopenija ^d	često	9	4
	febrilna neutropenija	često	1	1
Poremećaji imunološkog sustava	hipogamaglobulinemija	često	2	< 1
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit	često	8	< 1
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	vrlo često	13	1
Poremećaji živčanog sustava	neuropatije ^e	vrlo često	23	2
Poremećaji oka	nalazi na rožnici (uključujući keratopatiju) ^{f,g}	vrlo često	84	62
	smanjena oštrina vida ^f	vrlo često	81	50
	zamagljen vid	vrlo često	52	13
	suho oko	vrlo često	36	5
	osjećaj stranog tijela oku	vrlo često	32	2
	fotofobija	vrlo često	30	1
	iritacija oka	vrlo često	28	3
	bol u oku	vrlo često	21	< 1
	katarakta	vrlo često	13	4
	poremećaj vida	često	8	5
	pojačano suženje	često	5	< 1
	diplopija	često	3	< 1
	svrbež oka	često	2	< 1
	nelagoda u oku	često	1	< 1
	ulkus rožnice ^h	često	1	< 1
	hipoestezija rožnice	nepoznato	-	-

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost	Incidencija (%)	
			Bilo koji stupanj	3. – 4. stupanj
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	kašalj	vrlo često	11	< 1
	dispneja	često	9	1
	pneumonitis	manje često	< 1	< 1
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje	vrlo često	23	2
	mučnina	vrlo često	17	< 1
	konstipacija	vrlo često	15	< 1
	povraćanje	često	7	< 1
Poremećaji jetre i žuči	povišena vrijednost aspartat aminotransferaze	vrlo često	15	2
	povišena vrijednost alanin aminotransferaze	vrlo često	13	3
	povišena vrijednost gama-glutamilttransferaze	vrlo često	11	5
	porto-sinusoidalni vaskularni poremećaji ⁱ	manje često	< 1	< 1
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	često	4	< 1
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija	vrlo često	11	< 1
	bol u leđima	vrlo često	11	1
	povišena vrijednost kreatin fosfokinaze	često	3	1
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	albuminurija ^j	često	3	< 1
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	vrlo često	19	3
	pireksija	vrlo često	18	< 1
	astenija	često	6	1
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcije povezane s infuzijom ^k	vrlo često	11	< 1

^a Uključuje trombocitopeniju i smanjen broj trombocita.

^b Uključuje neutropeniju i smanjen broj neutrofila.

^c Uključuje limfopeniju i smanjen broj limfocita.

^d Uključuje leukopeniju i smanjen broj bijelih krvnih stanica.

^e Uključuje perifernu senzornu neuropatiju, perifernu neuropatiju, neuralgiju, polineuropatiju, perifernu motoričku neuropatiju, gubitak osjeta i perifernu senzomotoričku neuropatiju.

^f Na temelju nalaza oftalmološkog pregleda.

^g Uključuje površinsku točkastu keratopatiju, promjene nalik mikrocistama u epitelu rožnice, točkasti vrtložni uzorak obojenja rožnice, subepitelno zamućenje, oštećenja epitela rožnice i opacitet strome s promjenama oštine vida ili bez njih.

^h Uključuje infektivni keratitis i ulcerozni keratitis.

ⁱ Znakovi ili simptomi mogu uključivati odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije, portalnu hipertenziju, varikozitete i ascites.

^j Uključuje albuminuriju, prisutnost albumina u urinu, povišen omjer albumina i kreatinina u urinu i mikroalbuminuriju.

^k Uključuje nuspojave za koje je utvrđeno da su povezane s infuzijom. Reakcije na infuziju mogu, između ostaloga, uključivati pireksiju, zimicu, proljev, mučninu, asteniju, hipertenziju, letargiju i tahikardiju.

Opis odabranih nuspojava

Očne nuspojave

U objedinjenim skupovima podataka iz 3 ispitivanja belantamab mafodotina u kombinaciji s drugim terapijama (n = 516), DREAMM-6 (otvoreno ispitivanje faze 1/2 provedeno radi utvrđivanja doze), DREAMM-7 i DREAMM-8, zabilježeni su očni događaji koji su uključivali nalaze oftalmoloških pregleda i očne nuspojave. Najčešće nuspojave (> 25 %) bile su smanjena oštrina vida (90 %), nalazi na rožnici na temelju nalaza oftalmološkog pregleda (89 %), zamagljen vid (62 %), suho oko (44 %), osjećaj stranog tijela oku (40 %), fotofobija (37 %), nadražnost oka (35 %) i bol u oku (27 %).

Nalazi na rožnici (keratopatije kao što su površinska točkasta keratopatija ili depoziti nalik mikrocistama) su prema nalazima oftalmološkog pregleda prijavljeni kao događaji 1. stupnja u 5 % bolesnika, 2. stupnja u 14 % bolesnika, 3. stupnja u 59 % bolesnika i 4. stupnja u 12 % bolesnika. Slučajevi ulkusa rožnice (ulcerozni i infektivni keratitis) prijavljeni su u < 1 % bolesnika (n = 5). Najmanje jedan nalaz na rožnici ili događaj povezan s BCVA rezultatom (≥ 2. stupnja) prijavljen je u 86 % bolesnika.

U Tablici 5 sažeto su prikazani podaci o oslabljenom vidu u bolesnika koji su na početku liječenja imali normalne nalaze oštrine vida (oštrina vida ekvivalentna rezultatu od 20/25 ili boljem na Snellenovoj tablici u najmanje jednom oku) i pregleda rožnice, koji se temelje na objedinjenim podacima o belantamab mafodotinu u kombinaciji s drugim terapijama.

Tablica 5: Medijan trajanja i povlačenje prvih očnih događaja u kliničkim ispitivanjima (DREAMM-6, DREAMM-7, DREAMM-8; n = 516)

	Obostrano smanjenje BCVA rezultata		Nalazi na rožnici (događaji ≥ 2. stupnja)
	20/50 ili lošiji rezultat	20/200 ili lošiji rezultat	
Bolesnici s događajem, n (%)	161 (31)	8 (2)	423 (82)
Medijan vremena do prvog nastupa (dani)	85	99	43
Poboljšanje prvog događaja ^a , n (%)	155 (96)	8 (100)	NP
Povlačenje prvog događaja ^b , n (%)	145 (90) ^c	6 (75) ^c	355 (84) ^d
Medijan vremena do povlačenja prvog događaja, dani (raspon)	57 (8; 908)	86,5 (22; 194)	106 (8; 802)
Prvi događaj u tijeku ^b , n (%)	16 (10)	2 (25)	68 (16)
Liječenje i praćenje u tijeku, n (%)	3 (2)	-	4 (< 1)
Prekid liječenja i praćenje u tijeku, n (%)	2 (1)	-	8 (2)
Prekid liječenja i završeno praćenje, n (%)	11 (7)	2 (25)	56 (13)

NP = nije primjenjivo.

^a Poboljšanje se definiralo kao rezultat koji više nije 20/50 ili 20/200 ili lošiji u najmanje jednom oku.

^b Na završni datum prikupljanja podataka (DREAMM-6: 28. veljače 2023.; DREAMM-7: 2. listopada 2023.; DREAMM-8: 29. siječnja 2024.).

^c Povlačenje smanjenja BCVA rezultata definiralo se kao rezultat od 20/25 ili bolji u najmanje jednom oku.

^d Povlačenje nalaza na rožnici definiralo se kao nalaz 1. stupnja ili bolji prema nalazima oftalmološkog pregleda.

Reakcije povezane s infuzijom

Incidencija reakcija povezanih s infuzijom u ispitivanjima DREAMM-6, DREAMM-7 i DREAMM-8 (n = 516) iznosila je 6 %. Gotovo sve prijavljene reakcije povezane s infuzijom bile su

1. stupnja (2 %) i 2. stupnja (4 %) težine, dok su reakcije povezane s infuzijom 3. stupnja zabilježene u < 1 % bolesnika. Jedan bolesnik je prekinuo liječenje zbog reakcija povezanih s infuzijom. Incidencija reakcija povezanih s infuzijom iznosila je 4 % tijekom prve infuzije, < 1 % tijekom druge infuzije te 2 % tijekom daljnjih infuzija. U 3 % bolesnika s događajem reakcije povezane s infuzijom zbrinute su smanjenjem doze, u njih 41 % odgodom doze, dok je njih 50 % trebalo dodatnu premedikaciju.

Trombocitopenija

U ispitivanjima DREAMM-6, DREAMM-7 i DREAMM-8 (n = 516) trombocitopenijski događaji (trombocitopenija i smanjen broj trombocita) zabilježeni su u 74 % bolesnika. Trombocitopenijski događaji 2. stupnja zabilježeni su u 10 % bolesnika, događaji 3. stupnja u 26 % bolesnika, a događaji 4. stupnja u njih 33 %. Klinički značajno krvarenje (\geq 2. stupnja) javilo se u 5 % bolesnika koji su istodobno imali nizak broj trombocita (3. – 4. stupnja). Ti su klinički značajni događaji krvarenja uključivali trombocitopeniju, smanjen broj trombocita, epistaksu, krvarenje u mokraćnom sustavu, hemoroidalno krvarenje, gastrointestinalno krvarenje, krvarenje u ustima, cerebralno krvarenje i hematuriju te su bili 2. stupnja u < 1 % bolesnika, 3. stupnja u 2 % bolesnika, 4. stupnja u 3 % bolesnika i 5. stupnja u < 1 % bolesnika. Medijan vremena do prvog nastupa trombocitopenije iznosio je 8 dana (raspon: 1 – 659). Medijan trajanja prvog događaja trombocitopenije iznosio je 15 dana (raspon: 1 – 361). U 35 % bolesnika s događajem trombocitopenija je zbrinuta smanjenjem doze, u njih 44 % odgodom doze, dok je u njih 2 % zahtijevala trajni prekid liječenja.

Infekcije

U ispitivanjima DREAMM-6, DREAMM-7 i DREAMM-8 (n = 516) bolest COVID-19 prijavljena je u 23 % bolesnika, pri čemu je u njih 4 % zabilježen događaj 3. stupnja, a u < 1 % događaj 4. stupnja. U < 1 % bolesnika zabilježen je smrtni ishod, u njih 16 % događaj koji je doveo do odgode doze, a u < 1 % događaj koji je zahtijevao trajni prekid liječenja.

U ispitivanjima DREAMM-6, DREAMM-7 i DREAMM-8 (n = 516) pneumonija je prijavljena u 18 % bolesnika, pri čemu je u njih 9 % zabilježen događaj 3. stupnja, a u < 1 % događaj 4. stupnja. Među zabilježenim događajima pneumonije 2 % je imalo smrtni ishod, < 1 % je dovelo do smanjenja doze, 11% dovelo je do odgode doze, a 2 % je zahtijevalo trajni prekid liječenja.

U ispitivanjima DREAMM-6, DREAMM-7 i DREAMM-8 (n = 516) pneumonija uzrokovana bolešću COVID-19 prijavljena je u 5 % bolesnika, pri čemu je u njih 3 % zabilježen događaj 3. stupnja, a u < 1 % događaj 4. stupnja. U 1 % bolesnika zabilježen je smrtni ishod, u njih 4 % događaj koji je doveo do odgode doze, a u < 1 % događaj koji je zahtijevao trajni prekid liječenja.

Starije osobe

U ispitivanjima DREAMM-6, DREAMM-7 i DREAMM-8 (n = 516) 226 bolesnika bilo je mlađe od 65 godina, 211 bolesnika imalo je od 65 do manje od 75 godina, a njih 79 imalo je 75 ili više godina. Ozbiljni štetni događaji zabilježeni su u 45 % bolesnika mlađih od 65 godina, u usporedbi sa 60 % bolesnika u dobi od 65 do manje od 75 godina i 56 % bolesnika u dobi od 75 ili više godina. Najčešća ozbiljna nuspojava bila je pneumonija koja je zabilježena u 9 % bolesnika mlađih od 65 godina, 17 % bolesnika u dobi od 65 do manje od 75 godina te 9 % bolesnika u dobi od 75 ili više godina.

Očni događaji (3. ili 4. stupnja) zabilježeni su u 76 % bolesnika mlađih od 65 godina, u usporedbi sa 79 % bolesnika u dobi od 65 do manje od 75 godina i 71 % bolesnika u dobi od 75 ili više godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema poznatog specifičnog antidota za predoziranje belantamab mafodotinom. U slučaju sumnje na predoziranje bolesnike se mora nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te uvesti odgovarajuće potporno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, ATK oznaka: L01FX15.

Mehanizam djelovanja

Belantamab mafodotin humanizirano je IgG1 κ monoklonsko protutijelo konjugirano s citotoksičnim lijekom koji se naziva maleimidokaproilmonometilauristatin F (mcMMAF). Belantamab mafodotin se veže na antigen za sazrijevanje B-stanica (BCMA) na staničnoj površini i brzo se internalizira. Nakon ulaska u tumorsku stanicu, oslobađa se citotoksični lijek (cisteinmaleimidokaproilmonometilauristatin F [Cys-mcMMAF]) i razara mrežu mikrotubula, što dovodi do zastoja staničnog ciklusa i apoptoze. Protutijelo također pospješuje privlačenje i aktivaciju efektorskih stanica imunskog sustava, uništavajući tumorske stanice staničnom citotoksičnošću ovisnom o protutijelima i fagocitozom. Apoptoza inducirana belantamab mafodotinom praćena je biljezima imunogene stanične smrti, koji mogu pridonijeti adaptivnom imunskom odgovoru na tumorske stanice.

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziologija srca

Belantamab mafodotin ili Cys-mcMMAF nisu značajno produljili QTc interval (> 10 ms) pri dozama do 3,4 mg/kg jedanput svaka 3 tjedna.

Imunogenost

Protutijela na lijek zabilježena su rijetko. Nisu opaženi dokazi utjecaja protutijela na lijek na farmakokinetiku, djelotvornost ni sigurnost.

Klinička djelotvornost i sigurnost

DREAMM-7: belantamab mafodotin u kombinaciji s borteomibom i deksametazonom

Djelotvornost i sigurnost belantamab mafodotina u kombinaciji s borteomibom i deksametazonom (BVd) ispitivale su se u multicentričnom, randomiziranom (1:1), otvorenom ispitivanju faze 3 provedenom u bolesnika s multiplim mijelomom koji su doživjeli relaps bolesti nakon prethodnog liječenja najmanje jednom linijom terapije.

U skupini liječenoj BVd-om (N = 243) bolesnici su primali belantamab mafodotin u dozi od 2,5 mg/kg intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna, i to 1. dana svakog ciklusa; borteomib u dozi od 1,3 mg/m² (supkutano) 1., 4., 8. i 11. dana od 1. do 8. ciklusa (21-dnevni ciklusi); i deksametazon u dozi od 20 mg (intravenskom infuzijom ili peroralno) na dan primjene borteomiba i jedan dan nakon toga. U skupini liječenoj daratumumabom, borteomibom i deksametazonom (DVD) (N = 251) bolesnici su primali daratumumab u dozi od 16 mg/kg (intravenski) u 21-dnevnim ciklusima, i to svaki tjedan od 1. do 3. ciklusa te svaka 3. tjedna od 4. do 8. ciklusa. Rasporedi primjene deksametazona i borteomiba bili su isti u objema skupinama. Liječenje se u objema skupinama nastavilo do progresije bolesti, smrti, pojave neprihvatljive toksičnosti, povlačenja pristanka ili završetka ispitivanja. Bolesnici su bili stratificirani prema revidiranom međunarodnom sustavu za određivanje stadija bolesti (engl. *Revised International Staging System*, R-ISS), prethodnoj izloženosti borteomibu i broju prethodnih linija terapije.

Glavni kriteriji prikladnosti za ispitivanje bili su potvrđena dijagnoza multiplog mijeloma prema kriterijima međunarodne radne skupine za mijelom (engl. *International Myeloma Working Group*, IMWG), prethodno liječenje najmanje jednom linijom terapije za multipli mijelom te dokumentirana progresija bolesti tijekom ili nakon posljednje terapije. Iz ispitivanja su isključeni bolesnici koji nisu podnosili bortezomib, koji su bili refraktorni na liječenje bortezomibom primijenjenim dvaput tjedno, koji su prethodno bili liječeni terapijom usmjerenom na BCMA-u i oni kod kojih su trenutno bile prisutne periferna neuropatija ili neuropatska bol ≥ 2 . stupnja ili bolest epitela rožnice, izuzev blage točkaste keratopatije.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog povjerenstva za ocjenu (engl. *Independent Review Committee*, IRC) na temelju IMWG kriterija za multipli mijelom.

Djelotvornost se u ispitivanju DREAMM-7 ocjenjivala u ukupno 494 bolesnika. Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su slične u objema skupinama, a uključivale su: medijan dobi od 65 godina (36 % u dobi 65 – 74 godine, 14 % u dobi od 75 ili više godina); 55 % muškaraca, 45 % žena; 83 % bijelaca, 12 % Azijaca, 4 % crnaca, < 1 % miješane rase; R-ISS stadij pri probiru I (41 %), II (53 %), III (5 %); 28 % bolesnika s visokim citogenetskim rizikom; medijan broja prethodnih linija liječenja bio je 1; 8 % bolesnika s prisutnom ekstramedularnom bolešću; i, među bolesnicima koji su primili liječenje (N = 488), funkcionalni ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) status 0 (48 %), 1 (48 %) ili 2 (4 %). U skupini koja je primala BVd 90 % bolesnika prethodno je primilo terapiju inhibitorom proteasoma (bortezomibom, karfilzomibom, iksazomibom), 81 % bolesnika prethodno je primilo terapiju imunomodulatorom (lenalidomidom, talidomidom, pomalidomidom), a njih 67 % prethodno je bilo podvrgnuto transplantaciji autolognih matičnih stanica (engl. *autologous stem cell transplantation*, ASCT). Devet posto (9 %) bolesnika bilo je refraktorno na terapiju inhibitorom proteasoma, a njih 39 % na terapiju imunomodulatorom. U skupini koja je primala DVd 86 % bolesnika prethodno je primilo terapiju inhibitorom proteasoma (bortezomibom, karfilzomibom, iksazomibom), 86 % bolesnika prethodno je primilo terapiju imunomodulatorom (lenalidomidom, talidomidom, pomalidomidom), a njih 69 % prethodno je bilo podvrgnuto ASCT-u. Deset posto (10 %) bolesnika bilo je refraktorno na terapiju inhibitorom proteasoma, a njih 41 % na terapiju imunomodulatorom.

U bolesnika liječenih belantamab mafodotinom u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom zabilježeno je statistički značajno poboljšanje PFS-a, ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) i stope negativnog nalaza na minimalnu rezidualnu bolest (engl. *minimal residual disease*, MRD) u odnosu na one koji su primali daratumumab, bortezomib i deksametazon. U Tablici 7 i na Slikama 1 i 2 prikazani su rezultati djelotvornosti u trenutku provedbe prve interim analize (završni datum prikupljanja podataka: 2. listopada 2023.), izuzev prikazanih podataka za OS, koji su iz druge interim analize (završni datum prikupljanja podataka: 7. listopada 2024.).

Tablica 6: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju DREAMM-7

	Belantamab mafodotin plus bortezumib i deksametazon (BVd)^a N = 243	Daratumumab plus bortezumib i deksametazon (DVd)^a N = 251
Primarna mjera ishoda		
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)^b		
Broj (%) bolesnika s događajem	91 (37)	158 (63)
Medijan u mjesecima (95 % CI) ^c	36,6 (28,4; ND)	13,4 (11,1; 17,5)
Omjer hazarda (95 % CI) ^d	0,41 (0,31; 0,53)	
p-vrijednost ^e	< 0,00001	
Sekundarne mjere ishoda		
Ukupno preživljenje (OS)		
Broj (%) bolesnika s događajem	68 (28)	103 (41)
Medijan u mjesecima (95 % CI) ^c	ND (ND; ND)	ND (41; ND)
Omjer hazarda (95 % CI) ^d	0,58 (0,43; 0,79)	
p-vrijednost	0,00023	
Stopa negativnog nalaza na minimalnu rezidualnu bolest (MRD)^{b,f,g}		
Postotak bolesnika, (95 % CI)	24,7 (19,4; 30,6)	9,6 (6,2; 13,9)
p-vrijednost ^h	< 0,00001	

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; ND = nije dosegnuto.

^a Podaci o djelotvornosti temelje se na populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT).

^b Odgovor se temeljio na ocjeni IRC-a prema IMWG kriterijima.

^c Na temelju Brookmeyerove i Crowleyjeve metode.

^d Na temelju stratificiranog Coxovog regresijskog modela.

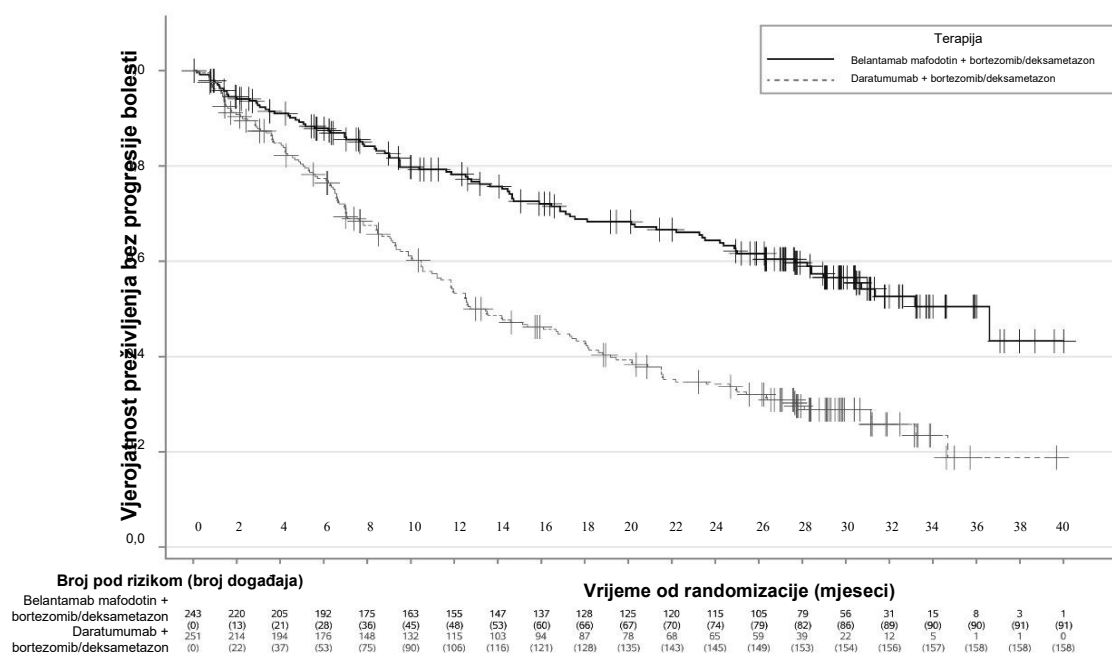
^e Jednostrana p-vrijednost utemeljena na stratificiranom log-rang testu.

^f Za bolesnike s potpunim odgovorom ili boljim odgovorom.

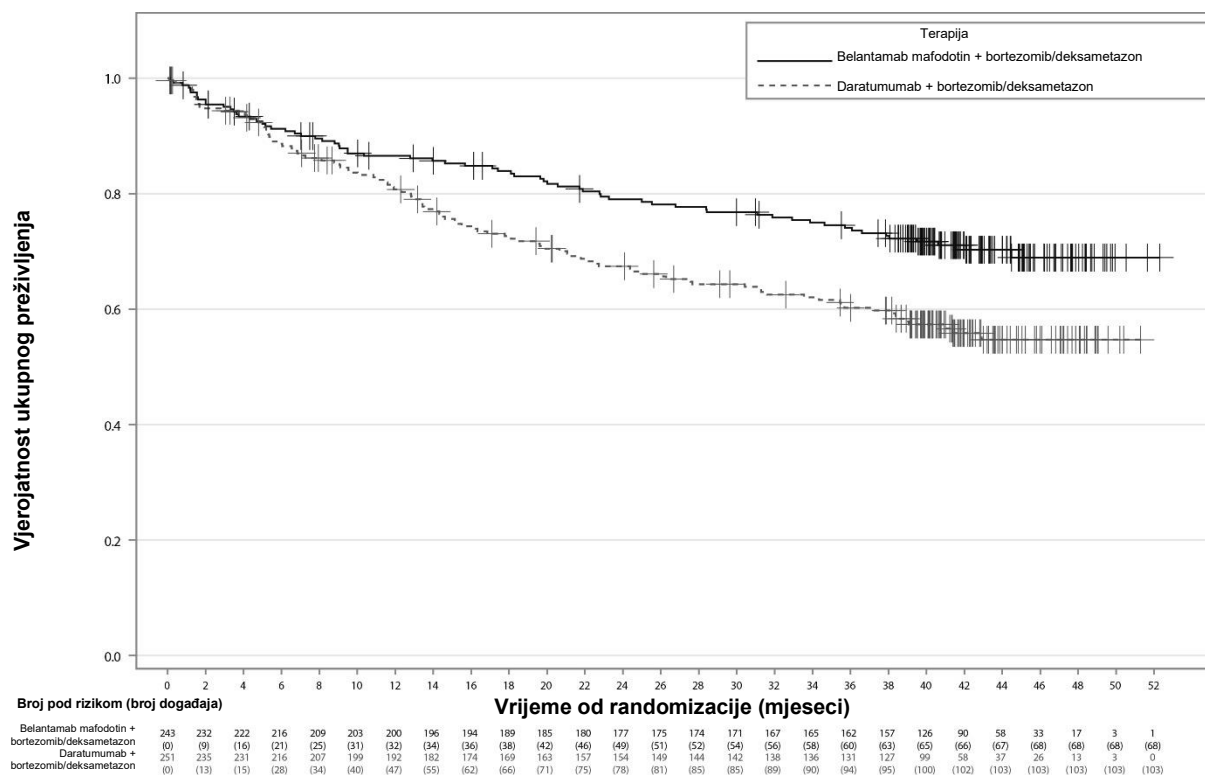
^g Ocijenjeno sekvenciranjem nove generacije (engl. *Next Generation Sequencing*, NGS) uz graničnu vrijednost od 10⁻⁵.

^h Dvostrana p-vrijednost utemeljena na stratificiranom Cochran-Mantel-Haenszelovom testu.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti prema ocjeni IRC-a u ispitivanju DREAMM -7



Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u ispitivanju DREAMM-7



DREAMM-8: belantamab mafodotin u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom

Djelotvornost i sigurnost belantamab mafodotina u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom (BPd) ispitivale su se u multicentričnom, randomiziranom (1:1), otvorenom ispitivanju faze 3 provedenom u bolesnika s multiplim mijelomom koji su doživjeli relaps bolesti nakon prethodnog liječenja najmanje jednom linijom terapije, uključujući lenalidomid.

U skupini liječenoj BPd-om (N = 155) bolesnici su primili belantamab mafodotin u jednokratnoj dozi od 2,5 mg/kg intravenskom infuzijom 1. dana 1. ciklusa (28-dnevni ciklus), a zatim su od 1. dana 2. ciklusa nadalje primali belantamab mafodotin u dozi od 1,9 mg/kg intravenskom infuzijom svaka 4 tjedna (28-dnevni ciklusi); pomalidomid u dozi od 4 mg (peroralno) od 1. do 21. dana; te deksametazon u dozi od 40 mg peroralno 1., 8., 15. i 22. dana svakog ciklusa (28-dnevni ciklusi). U skupini liječenoj pomalidomidom, bortezomibom i deksametazonom (PVd) (N = 147) pomalidomid se primjenjivao u dozi od 4 mg peroralno svaka 3 tjedna, i to od 1. do 14. dana svakog ciklusa (21-dnevni ciklusi); bortezomib se primjenjivao u dozi od 1,3 mg/m² supkutano 1., 4., 8. i 11. dana od 1. do 8. ciklusa te 1. i 8. dana od 9. ciklusa nadalje (21-dnevni ciklusi). Deksametazon se primjenjivao u dozi od 20 mg peroralno na dan primjene bortezomiba i jedan dan poslije. Doza deksametazona u objema je skupinama prepolovljena u bolesnika u dobi od 75 ili više godina. Liječenje se u objema skupinama nastavilo do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti, povlačenja pristanka, uvođenja neke druge antitumorske terapije ili završetka ispitivanja/smrti. Bolesnici su bili stratificirani prema broju prethodnih linija terapije, prethodnoj izloženosti bortezomibu, prethodnoj primjeni terapije usmjerene na CD38 i statusu prema međunarodnom sustavu za određivanje stadija bolesti (engl. *International Staging System, ISS*).

Glavni kriteriji prikladnosti bili su potvrđena dijagnoza multiplog mijeloma prema IMWG kriterijima, prethodno liječenje najmanje jednom linijom terapije za multipli mijelom, uključujući lenalidomid, te dokumentirana progresija bolesti tijekom ili nakon posljednje terapije. Iz ispitivanja su isključeni bolesnici koji su prethodno bili liječeni pomalidomidom ili koji taj lijek nisu podnosili, bolesnici koji su prethodno bili liječeni terapijom usmjerenom na BCMA-u te bolesnici s trenutno prisutnom bolešću rožnice, izuzev blage točkaste keratopatije.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bio je PFS prema ocjeni zaslijepljenog IRC-a na temelju IMWG kriterija za multipli mijelom.

Djelotvornost se u ispitivanju DREAMM-8 ocjenjivala u ukupno 302 bolesnika. Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su slične u objema skupinama, a uključivale su: medijan dobi od 67 godina (43 % u dobi 65 – 74 godine, 18 % u dobi od 75 ili više godina); 60 % muškaraca, 40 % žena; 86 % bijelaca, 12 % Azijaca, < 1 % domorodačkog stanovništva Havaja ili drugih tihooceanskih otoka, < 1 % miješane rase; ISS stadij pri probiru I (59 %), II (26 %), III (15 %); 33 % bolesnika s visokim citogenetskim rizikom; medijan broja prethodnih linija terapije bio je 1; 10 % bolesnika s prisutnom ekstrapredularnom bolešću; i, među bolesnicima koji su primili liječenje (N = 295), funkcionalni ECOG status 0 (55 %), 1 (42 %) ili 2 (3 %). U skupini koja je primala BPd 100 % bolesnika prethodno je primalo terapiju imunomodulatorom (lenalidomidom, talidomidom), 90 % bolesnika prethodno je primalo terapiju inhibitorom proteasoma (bortezomibom, karfilzomibom, iksazomibom), 25 % bolesnika prethodno je primalo terapiju usmjerenu na CD38 (daratumumab, isatuksimab), a njih 64 % prethodno je bilo podvrgnuto ASCT-u. Osamdeset i dva posto (82 %) bolesnika bilo je refraktorno na terapiju imunomodulatorom, 26 % na terapiju inhibitorom proteasoma, a 23 % na terapiju usmjerenu na CD38. U skupini koja je primala PVd 100 % bolesnika prethodno je primalo terapiju imunomodulatorom (lenalidomidom, talidomidom), 93 % bolesnika prethodno je primalo terapiju inhibitorom proteasoma (bortezomibom, karfilzomibom, iksazomibom), 29 % bolesnika prethodno je primalo terapiju usmjerenu na CD38 (daratumumab, isatuksimab, protutijela na CD38), a njih 56 % prethodno je bilo podvrgnuto ASCT-u. Sedamdeset i šest posto (76 %) bolesnika bilo je refraktorno na terapiju imunomodulatorom, 24 % na terapiju inhibitorom proteasoma, a 24 % na terapiju usmjerenu na CD38.

U bolesnika liječenih belantamab mafodotinom u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom zabilježeno je statistički značajno poboljšanje PFS-a u cjelokupnoj populaciji u odnosu na one koji su primali pomalidomid, bortezomib i deksametazon. U Tablici 7 i na Slikama 3 i 4 prikazani su rezultati djelotvornosti u trenutku provedbe prve interim analize (završni datum prikupljanja podataka: 29. siječnja 2024.).

Tablica 7: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju DREAMM-8

	Belantamab mafodotin plus pomalidomid i deksametazon (BPd)^a N = 155	Pomalidomid plus bortezomib i deksametazon (PVd)^a N = 147
Primarna mjera ishoda		
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)^b		
Broj (%) bolesnika s događajem	62 (40)	80 (54)
Medijan u mjesecima (95 % CI) ^{c, d, e}	ND (20,6; ND)	12,7 (9,1; 18,5)
Omjer hazarda (95 % CI) ^f	0,52 (0,37; 0,73)	
p-vrijednost ^g	< 0,001	
Sekundarne mjere ishoda^h		
Ukupno preživljenje (OS)		
Broj (%) bolesnika s događajem	49 (32)	56 (38)
Medijan u mjesecima (95 % CI) ^c	ND (33; ND)	ND (25,2; ND)
Omjer hazarda (95 % CI) ^f	0,77 (0,53; 1,14)	
Stopa negativnog nalaza na minimalnu rezidualnu bolest (MRD)^{b, i, j}		
Postotak bolesnika (95 % CI)	23,9 (17,4; 31,4)	4,8 (1,9; 9,6)

CI = interval pouzdanosti; ND = nije dosegnuto.

^a Podaci za djelotvornost temelje se na ITT populaciji.

^b Odgovor se temeljio na ocjeni IRC-a prema IMWG kriterijima.

^c Na temelju Brookmeyerove i Crowleyjeve metode.

^d Medijan praćenja: 21,8 mjeseci.

^e Na završni datum prikupljanja podataka (29. siječnja 2024.).

^f Na temelju stratificiranog Coxovog regresijskog modela.

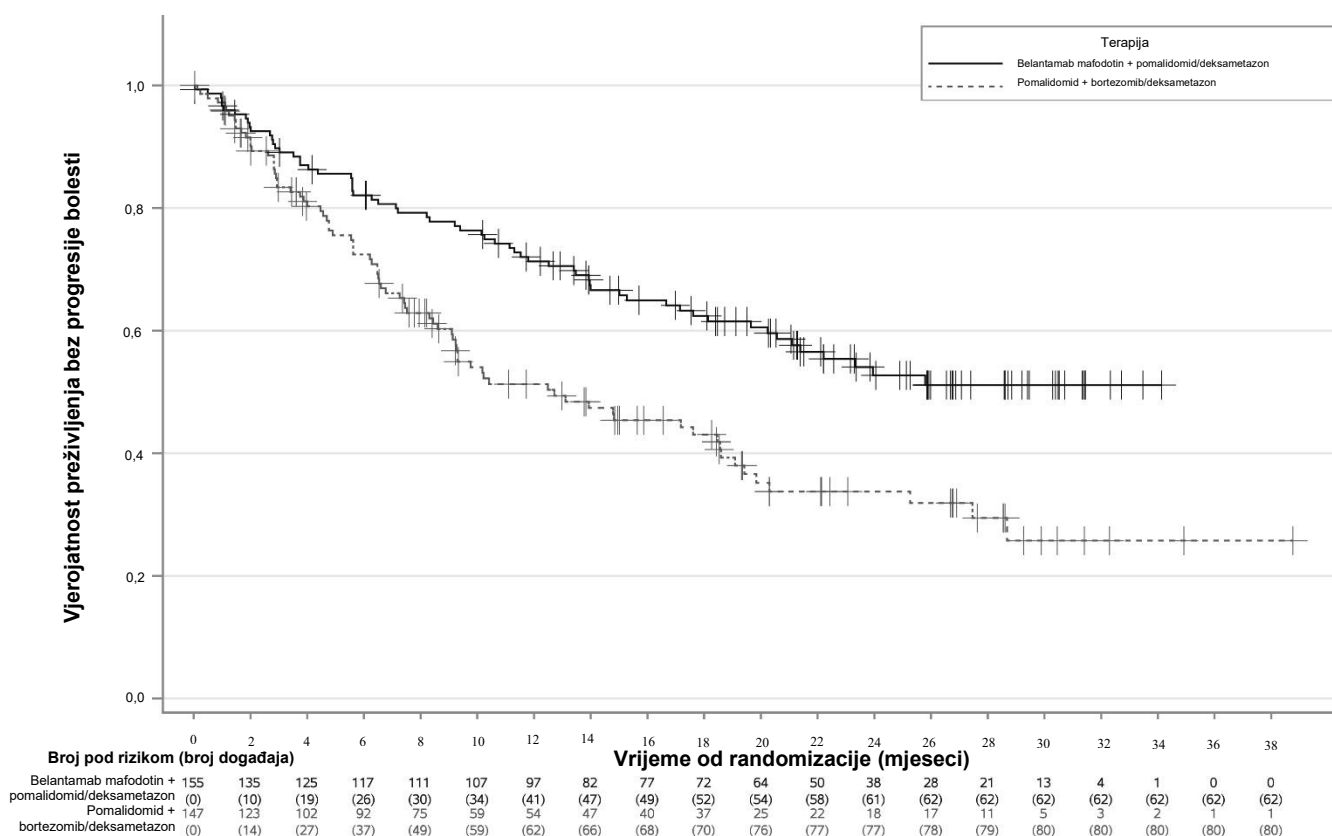
^g Jednostrana p-vrijednost utemeljena na stratificiranom log-rang testu.

^h Rezultati nisu dosegli statističku značajnost.

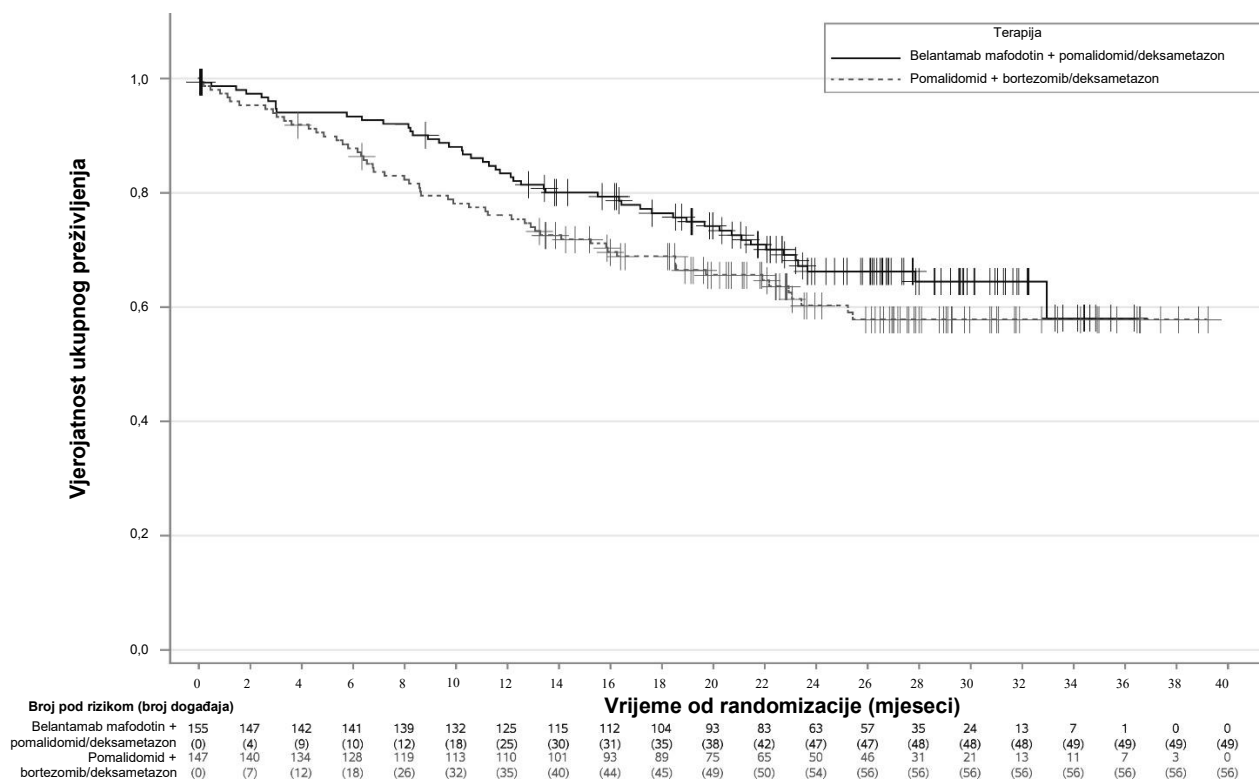
ⁱ Za bolesnike s potpunim odgovorom ili boljim odgovorom.

^j Ocijenjeno NGS-om uz graničnu vrijednost od 10⁻⁵.

Slika 3: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti prema ocjeni IRC-a u ispitivanju DREAMM-8



Slika 4: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u ispitivanju DREAMM-8



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Blenrep u svim podskupinama pedijatrijske populacije za multipli mijelom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Maksimalna koncentracija konjugata protutijela i lijeka belantamab mafodotina zabilježena je na kraju ili ubrzo po završetku infuzije, dok su koncentracije Cys-mcMMAF-a postigle vršnu vrijednost ~24 sata nakon primjene.

U Tablici 8 opisuje se farmakokinetika belantamab mafodotina za dozu od 2,5 mg/kg primijenjenu 1. dana 1. ciklusa na kraju prvog 3-tjednog intervala liječenja.

Tablica 8: Farmakokinetika belantamab mafodotina na kraju prvog 3-tjednog intervala^a

	AUC ^b	C _{avg21}	C _{max}	C _{tau}
Konjugat protutijela i lijeka (%)	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)	–

AUC (engl. *area under the curve*) = površina ispod krivulje; C_{avg21} = prosječna koncentracija belantamab mafodotina tijekom 21 dana; C_{max} = maksimalna koncentracija u plazmi; C_{tau} = koncentracija na kraju intervala doziranja.

^a Prikazani podaci predstavljaju geometrijske srednje vrijednosti (% koeficijent varijacije [engl. *coefficient of variation, CV*]) na temelju populacijskih farmakokinetičkih modela.

^b AUC za konjugat protutijela i lijeka je AUC_(0-21dan), a za Cys-mcMMAF AUC_(0-7dana).

Kako je opaženo u kliničkim ispitivanjima uz režim doziranja svaka 3 tjedna, akumulacija belantamab mafodotina (konjugat protutijela i lijeka) bila je minimalna do umjerena (omjer vrijednosti opaženih u 3. i 1. ciklusu iznosio je 1,13 za C_{max} odnosno 1,58 za AUC), dok je akumulacija Cys-mcMMAF-a bila zanemariva.

Distribucija

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se Cys-mcMMAF u maloj mjeri veže za proteine (70 % nevezanog lijeka pri koncentraciji od 5 ng/ml) u ljudskoj plazmi procesom ovisnim o koncentraciji.

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, geometrijska srednja vrijednost (geometrijski CV %) volumena distribucije belantamab mafodotina u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 10,8 l (22 %).

Biotransformacija

Očekuje se da će se dio belantamab mafodotina koji čini monoklonsko protutijelo proteolizom razgraditi na male peptide i pojedinačne aminokiseline djelovanjem sveprisutnih proteolitičkih enzima. Cys-mcMMAF imao je ograničen metabolički klirens u inkubacijskim ispitivanjima na ljudskoj jetrenoj frakciji S9.

Interakcije s drugim lijekovima

In vitro ispitivanja su pokazala da Cys-mcMMAF nije inhibitor, induktor ni osjetljivi supstrat enzima citokroma P450, ali da je supstrat polipeptidnih prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion transporting polypeptide, OATP*) OATP1B1 i OATP1B3, proteina povezanog s rezistencijom na više lijekova (engl. *multidrug resistance-associated protein, MRP*) MRP1, MRP2 i MRP3, pumpe za

izbacivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP), a mogući je supstrat i P-glikoproteina (P-gp). Ne očekuju se klinički značajne interakcije lijek-lijek s inhibitorima ni induktorima tih enzima i prijenosnika.

Eliminacija

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize u bolesnika liječenih belantamab mafodotinom u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima, geometrijska srednja vrijednost (geometrijski CV %) inicijalnog sistemskog klirensa belantamab mafodotina (konjugat protutijela i lijeka) iznosila je 0,901 l na dan (40 %), dok je poluvijek eliminacije iznosio 13 dana (26 %). Nakon liječenja je klirens u stanju dinamičke ravnoteže iznosio 0,605 l na dan (43 %), odnosno bio je približno 33 % manji od inicijalnog sistemskog klirensa uz poluvijek eliminacije od 17 dana (31 %).

Nakon primjene doze u 1. ciklusu udio neizmijenjenog Cys-mcMMAF-a izlučenog u urinu nije bio značajan (približno 18 % doze) i nisu zabilježeni drugi metaboliti povezani s MMAF-om.

Linearnost/nelinearnost

Belantamab mafodotin pokazuje farmakokinetiku proporcionalnu dozi unutar preporučenog raspona doza, uz smanjenje klirensa tijekom vremena.

Posebne populacije

Starije osobe

Na temelju populacije bolesnika u dobi od 32 do 89 godina, dob nije bila značajna kovarijata u populacijskim farmakokinetičkim analizama.

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR 15 – 29 ml/min, n = 8) C_{max} belantamab mafodotina smanjio se za 23 %, a njegov $AUC_{(0-tau)}$ za 16 % u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom ili blagim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR \geq 60 ml/min, n = 8). Za Cys-mcMMAF opaženo je smanjenje vrijednosti C_{max} za 56 %, a vrijednosti $AUC_{(0-168h)}$ za 44 % u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom ili blagim oštećenjem bubrežne funkcije. Bubrežna funkcija (eGFR 12 – 150 ml/min) nije bila značajna kovarijata u populacijskim farmakokinetičkim analizama koje su uključivale bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom, blagim (eGFR 60 – 89 ml/min), umjerenim (eGFR 30 – 59 ml/min) i teškim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR < 30 ml/min, koje ne zahtijeva dijalizu). Nije opažen učinak na farmakokinetiku belantamab mafodotina u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti (eGFR < 15 ml/min, koje zahtijeva dijalizu, n = 5).

Zbog veličine molekule belantamab mafodotina ne očekuje se njegovo uklanjanje dijalizom. Premda se slobodni Cys-mcMMAF može ukloniti dijalizom, sistemska izloženost Cys-mcMMAF-u vrlo je niska te nije utvrđena njezina povezanost s djelotvornošću ili sigurnošću na temelju analize povezanosti između izloženosti lijeku i odgovora.

Oštećenje jetrene funkcije

Nisu provedena formalna ispitivanja u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Prema klasifikaciji Radne skupine za poremećaj funkcije organa Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group classification*), funkcija jetre nije bila značajna kovarijata u populacijskim farmakokinetičkim analizama koje su uključivale bolesnike s normalnom jetrenom funkcijom, blagim (ukupni bilirubin > GGN i $\leq 1,5 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a ili ukupni bilirubin \leq GGN i vrijednost AST-a > GGN) ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin > 1,5 x GGN i $\leq 3 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a). U populacijskim farmakokinetičkim analizama dostupni su ograničeni podaci za bolesnike s umjerenim (n = 5) ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (n = 1, ukupni bilirubin > 3 \times GGN i bilo koja vrijednost AST-a).

Tjelesna težina

Tjelesna težina (od 37 do 170 kg) bila je značajna kovarijata u populacijskim farmakokinetičkim analizama, no njezin utjecaj će se prilagoditi režimom doziranja proporcionalnim tjelesnoj težini (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikologija i/ili farmakologija u životinja

U nekliničkim ispitivanjima u štakora i majmuna glavni štetni učinci (izravno povezani s belantamab mafodotinom), pri razinama izloženosti sličnima onima koje se postižu primjenom preporučene kliničke doze od 2,5 mg/kg, bili su povišene vrijednosti jetrenih enzima ponekad povezane s hepatocelularnom nekrozom, zabilježene pri dozi ≥ 10 mg/kg odnosno ≥ 3 mg/kg, te povećanje alveolnih makrofaga povezanih s eozinofilnim materijalom u plućima, zabilježeno pri dozi ≥ 3 mg/kg (samo u štakora). Većina nalaza u životinja bila je povezana s citotoksičnim konjugatom u lijeku, a histopatološke promjene opažene u testisima i plućima nisu bile reverzibilne u štakora.

U štakora i kunića opažena je nekroza pojedinačnih stanica u epitelu rožnice i/ili pojačana mitozna epitelnih stanica rožnice. U kunića je opažena upala strome rožnice povezana s površinskim zamućenjem i vaskularizacijom. Belantamab mafodotin unosio se u stanice po cijelom tijelu mehanizmom nevezanim uz ekspresiju BCMA receptora na staničnoj membrani.

Kancerogeneza/mutageneza

Belantamab mafodotin bio je genotoksičan u *in vitro* probirnom mikronukleus testu na ljudskim limfocitima, što je u skladu s farmakološkim učinkom kojim Cys-mcMMAF remeti mikrotubule dovodeći tako do aneuploidije.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti ni definitivna ispitivanja genotoksičnosti belantamab mafodotina.

Reproduktivna toksikologija

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se ocijenili mogući učinci belantamab mafodotina na reprodukciju ili razvoj. Budući da se njegov mehanizam djelovanja temelji na uništavanju stanica koje se brzo dijele, mogao bi utjecati na zametak u razvoju, čije se stanice također brzo dijele. Postoji i potencijalan rizik od nasljednih promjena putem aneuploidije u ženskim zametnim stanicama.

Učinci na reproduktivne organe mužjaka i ženki opaženi su u životinja pri dozama ≥ 10 mg/kg, kojima se postiže razina izloženosti približno 4 puta veća od one koja se postiže primjenom kliničke doze. U jajnicima ženki štakora su nakon 3 tjedne doze opaženi luteinizirani anovulacijski folikuli. Štetni učinci u reproduktivnim organima mužjaka, koji su u štakora progredirali nakon ponovljene primjene, uključivali su izraženu degeneraciju/atrofiju sjemenih kanalića, koja se u načelu nije povukla nakon prekida primjene.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat dihidrat
citratna kiselina hidrat (E330)
trehaloza dihidrat
dinatrijev edetat
polisorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

4 godine.

Rekonstituirana otopina

Rekonstituirana otopina može se čuvati do 4 sata na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) ili u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Razrijeđena otopina

S mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora odmah primijeniti.

Ako se ne primijeni odmah, razrijeđena otopina može se prije primjene čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) tijekom najviše 24 sata. Ne smije se zamrzavati. Ako se razrijeđena otopina čuva u hladnjaku, prije primjene treba pričekati da postigne sobnu temperaturu.

Razrijeđena otopina za infuziju može se čuvati na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) tijekom najviše 6 sati (uključujući vrijeme primjene infuzije).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blenrep 70 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Bočica od stakla tipa 1 volumena 6 ml zatvorena bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskim prstenom s uklonjivom plastičnom kapicom, koja sadrži 70 mg praška.

Veličina pakiranja: 1 bočica

Blenrep 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Bočica od stakla tipa 1 volumena 6 ml zatvorena bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskim prstenom s uklonjivom plastičnom kapicom, koja sadrži 100 mg praška.

Veličina pakiranja: 1 bočica

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Potreban je oprez pri rukovanju i pripremi lijeka Blenrep. Treba se pridržavati postupaka za pravilno rukovanje i zbrinjavanje antitumorskih lijekova.

Priprema otopine za infuziju

Blenrep je citotoksičan antitumorski lijek. Obavezno je pridržavati se pravilnih postupaka za rukovanje lijekom. Za rekonstituciju i razrjeđivanje otopine za primjenu doze treba koristiti aseptičnu tehniku.

Izračunajte dozu (mg), ukupan volumen (ml) otopine lijeka koji je potreban i broj potrebnih bočica lijeka na temelju bolesnikove stvarne tjelesne težine (kg).

Rekonstitucija

1. Izvadite bočicu(e) lijeka Blenrep iz hladnjaka i pričekajte približno 10 minuta da postigne(u) sobnu temperaturu.
2. Rekonstituirajte sadržaj svake bočice od 70 mg dodavanjem 1,4 ml vode za injekcije da biste dobili koncentraciju od 50 mg/ml. Nježno vrtite bočicu kružnim pokretima da biste pospješili otapanje. Nemojte je tresti.

Rekonstituirajte sadržaj svake bočice od 100 mg dodavanjem 2 ml vode za injekcije da biste dobili koncentraciju od 50 mg/ml. Nježno vrtite bočicu kružnim pokretima da biste pospješili otapanje. Nemojte je tresti.

3. Vizualno pregledajte rekonstituiranu otopinu kako biste provjerili sadrži li čestice i je li promijenila boju. Rekonstituirana otopina mora biti bistra do opalescentna, bezbojna do žuto-smeđa tekućina. Bacite rekonstituiranu otopinu ako su u njoj prisutne druge čestice osim prozirnih do bijelih proteinskih čestica.

Razrjeđivanje

1. Iz svake bočice izvucite volumen potreban za izračunatu dozu.
2. Dodajte potrebnu količinu lijeka Blenrep u infuzijsku vrećicu koja sadrži 250 ml otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %). Promiješajte razrijeđenu otopinu nježno okrećući vrećicu. Konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 0,2 mg/ml i 2 mg/ml. Nemojte tresti vrećicu.
3. Bacite svu neupotrijebljenu rekonstituiranu otopinu lijeka Blenrep koja preostane u bočici.

Ako se razrijeđena otopina ne primijeni odmah, može se čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) tijekom najviše 24 sata prije primjene. Ako se razrijeđena otopina čuva u hladnjaku, prije primjene treba pričekati da postigne sobnu temperaturu. Razrijeđena otopina može se čuvati na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) tijekom najviše 6 sati (uključujući vrijeme primjene infuzije).

Primjena

1. Primijenite razrijeđenu otopinu isključivo intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od približno 30 minuta koristeći set za infuziju načinjen od poli(vinilklorida) ili poliolefina. Ako primjena potraje duže od 30 minuta, ne smije se premašiti dopušteno vrijeme uporabe razrijeđenog lijeka od 6 sati, što uključuje i pripremu i primjenu doze.
2. Razrijeđenu otopinu nije potrebno filtrirati. Međutim, ako se razrijeđena otopina ipak filtrira, preporučuje se koristiti poli(etersulfonski) (PES) filter veličine pora od 0,2 µm ili 0,22 µm.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Blenrep 70 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
EU/1/25/1948/001

Blenrep 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
EU/1/25/1948/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja lijeka Blenrep u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom usuglasiti sadržaj i format edukacijskih materijala, uključujući načine priopćavanja, plan distribucije i sve druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je Blenrep stavljen u promet, svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati ili izdavati Blenrep i bolesnici koji će primati Blenrep imaju pristup / dobiju sljedeće edukacijske materijale, koji će se distribuirati kako je dogovoreno s nadležnim nacionalnim tijelom:

- edukacijski materijali za zdravstvene radnike
- edukacijski materijali za bolesnika
- kartica za bolesnika

Edukacijski materijali za zdravstvene radnike sadrže sljedeće ključne poruke:

- detaljne informacije o očnim učincima belantamab mafodotina, uključujući pravilno određivanje stupnja njihove težine
- opis oftalmoloških pregleda za bolesnike koji primaju belantamab mafodotin koje treba provesti prije svake od prve 4 doze belantamab mafodotina, a zatim kad je klinički indicirano:
 - pregled procjepnom svjetiljkom radi dobivanja detaljnih informacija o učinku belantamab mafodotina na oko, uključujući pregled rožnice i nalaze kao što su površinska točkasta keratopatija, promjene nalik mikrocistama u epitelu rožnice i замуćenje, uz promjene oštine vida ili bez njih
 - mjerenje najbolje korigirane oštine vida kojim se procjenjuje utjecaj bilo kojeg nalaza pregleda rožnice na oštrinu vida
- ključne poruke koje treba prenijeti pri savjetovanju bolesnika:
 - bolesnike treba upozoriti da se tijekom liječenja mogu javiti očne nuspojave.
 - bolesnicima treba savjetovati da tijekom liječenja primjenjuju umjetne suze bez konzervansa najmanje 4 puta na dan.
 - bolesnici trebaju izbjegavati nošenje kontaktnih leća do završetka liječenja.
 - u slučaju pojave očnih nuspojava bolesnici se trebaju posavjetovati s hematologom/onkologom.

Edukacijski materijali za bolesnika sadrže sljedeće ključne poruke:

- opis problema s očima prijavljenih uz belantamab mafodotin koji se mogu pojaviti tijekom liječenja
- informaciju da se pregledi očiju trebaju provesti prije svake od prve 4 doze belantamab mafodotina, a zatim kada je klinički indicirano
- osnovne informacije o anatomiji i fiziologiji oka i opis pregleda očiju
- napomenu da će bolesnicima s očnim tegobama možda trebati prilagoditi dozu belantamab mafodotina, odnosno ili smanjiti dozu ili promijeniti razmak između primjene dviju doza, te da će liječnik bolesnika možda uputiti i oftalmologu
- napomenu da bolesnici trebaju obavijestiti hematologa/onkologa ako su ikada imali tegoba s vidom ili očima
- upozorenje da bolesnici trebaju obavijestiti hematologa/onkologa ako primijete promjene vida dok primaju belantamab mafodotin
- informaciju da tijekom liječenja trebaju koristiti kapi za oko koje se zovu umjetne suze bez konzervansa, i to u skladu s uputama liječnika
- alate za praćenje primjene kapi za oko i termina liječničkih pregleda

Kartica za bolesnika sadrži sljedeće ključne poruke:

- informaciju da bolesnik prima belantamab mafodotin, za koji je poznato da uzrokuje ozbiljne očne nuspojave (uključujući keratopatiju) te kontakt podatke nadležnog hematologa/onkologa koji je propisao lijek i oftalmologa
- napomenu da karticu treba pokazati liječniku prilikom redovitih kontrolnih pregleda
- napomenu da bolesnici trebaju pokazati Karticu za bolesnika ljekarniku kako bi dobili umjetne suze bez konzervansa koje trebaju koristiti u skladu s uputama

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Blenrep 70 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
belantamab mafodotin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 70 mg belantamab mafodotina (50 mg/ml nakon rekonstitucije).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i: natrijev citrat dihidrat, citratnu kiselinu hidrat, trehalozu dihidrat, dinatrijev edetat, polisorbitat 80. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku infuziju nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.

Pritisnuti ovdje za otvaranje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično: rukovati s oprezom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1948/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Blenrep 70 mg prašak za koncentrat
belantamab mafodotin
i.v.
citotoksično

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

70 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Blenrep 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
belantamab mafodotin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 100 mg belantamab mafodotina (50 mg/ml nakon rekonstitucije).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i: natrijev citrat dihidrat, citratnu kiselinu hidrat, trehalozu dihidrat, dinatrijev edetat, polisorbitat 80. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku infuziju nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.

Pritisnuti ovdje za otvaranje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično: rukovati s oprezom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1948/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Blenrep 100 mg prašak za koncentrat
belantamab mafodotin
i.v.
citotoksično

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Blenrep 70 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju **Blenrep 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju** belantamab mafodotin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Blenrep i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što počnete primati Blenrep
3. Kako se Blenrep primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Blenrep
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Blenrep i za što se koristi

Blenrep sadrži djelatnu tvar belantamab mafodotin. Koristi se u kombinaciji s drugim lijekovima protiv raka za liječenje odraslih osoba oboljelih od raka koštane srži koji se zove multipli mijelom.

Belantamab mafodotin se sastoji od *monoklonskog protutijela* vezanog za citotoksičnu tvar (jednu vrstu lijeka protiv raka). Monoklonsko protutijelo je protein oblikovan tako da pronađe tumorske stanice multiplog mijeloma u Vašem tijelu i veže se za njih. Nakon što se veže za stanice raka, u njih oslobađa citotoksičnu tvar koja ih ubija.

Blenrep ćete primati zajedno s drugim lijekovima protiv raka koji se koriste za liječenje multiplog mijeloma:

- bortezomibom i deksametazonom ili
- pomalidomidom i deksametazonom.

Važno je da pročitate uputu o lijeku za te druge lijekove. Ako imate bilo kakvih pitanja o tim lijekovima, obratite se liječniku.

2. Što morate znati prije nego što počnete primati Blenrep

Ne smijete primiti Blenrep

- ako ste alergični na belantamab mafodotin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
→ **Provjerite sa svojim liječnikom** ako mislite da se to odnosi na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Blenrep ako imate:

Problemi s očima

Ovaj lijek može dovesti do promjena na površini oka, koje mogu uzrokovati promjene vida, zamagljen vid i suho oko.

Prije nego što primite svaku od prve 4 doze ovog lijeka, liječnik specijalist za probleme s okom (oftalmolog) treba Vam pregledati oči. Vaš liječnik može zatražiti i dodatne očne preglede dok se liječite lijekom Blenrep. Čak i ako Vam je vid naizgled u redu, važno je da tijekom liječenja ovim lijekom kontrolirate zdravlje očiju jer neke promjene mogu nastupiti bez simptoma i mogu se vidjeti samo pri očnom pregledu.

→ **Nemojte nositi kontaktne leće** dok se liječite ovim lijekom osim ako Vam to ne kaže oftalmolog.

Liječnik će Vas zamoliti da tijekom liječenja najmanje 4 puta na dan koristite kapi za oko koje se zovu umjetne suze bez konzervansa kako biste podmazivali oči i održavali ih vlažnima. Primjenjujte ih u skladu s uputama.

Obavijestite liječnika ako primijetite promjene vida. Liječnik će Vam možda smanjiti dozu ili promijeniti vremenski razmak između primjene dviju doza. Možda će Vas uputiti i oftalmologu.

→ **Obratite se svom liječniku** ako imate zamagljen vid ili druge probleme s očima.

Neuobičajen nastanak modrica i krvarenje

Blenrep može smanjiti broj krvnih stanica koje se zovu trombociti (krvne pločice) i koje pomažu pri zgrušavanju krvi. Simptomi niskog broja trombocita (*trombocitopenije*) uključuju:

- neuobičajen nastanak modrica pod kožom
- krvarenje koje traje duže nego inače nakon krvne pretrage (vađenja krvi) ili posjekotine kože
- krvarenje iz nosa ili desni ili ozbiljnije krvarenje

Liječnik će tražiti da napravite krvnu pretragu prije početka liječenja lijekom Blenrep i redovito tijekom liječenja kako bi provjerio je li Vam broj trombocita unutar normalnih vrijednosti.

→ **Obavijestite svog liječnika** ako dođe do neuobičajenog krvarenja ili nastanka modrica ili ako se pojave bilo koji drugi simptomi koji Vas zabrinjavaju.

Reakcije povezane s infuzijom

Blenrep se primjenjuje infuzijom kap po kap (*drip infuzijom*) u venu. Kod nekih ljudi koji primaju infuzije javljaju se *reakcije povezane s infuzijom*. Te se reakcije mogu javiti tijekom infuzije ili unutar 24 sata po njezinu završetku. U rijetkim slučajevima može nastupiti teška alergijska reakcija, koja može uključivati oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla, otežano gutanje ili disanje ili osip koji svrbi (*koprivnjaču*).

→ Za više znakova reakcije povezane s infuzijom pogledajte dio 4.

→ **Odmah potražite liječničku pomoć** ako mislite da imate alergijsku reakciju.

Ako ste prethodno imali reakciju povezanu s infuzijom ovog ili nekog drugog lijeka:

→ **Obavijestite o tome svog liječnika ili medicinsku sestru** prije nego što primite sljedeću infuziju.

Upala pluća

Kod nekih osoba koji su primali Blenrep javila se teška i za život opasna upala pluća (*pneumonitis*).

Mogući simptomi upale pluća uključuju:

- nedostatak zraka
- bol u prsnoj koži
- pojavu ili pogoršanje kašlja

Ako imate simptome pneumonitisa, liječnik može odlučiti odgoditi ili prekinuti liječenje lijekom Blenrep.

➔ **Obavijestite svog liječnika** ako se pojave bilo kakve plućne tegobe ili simptomi povezani s disanjem koji Vas zabrinjavaju.

Ako imate ili ste nekad imali infekciju virusom hepatitisa B

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako biste mogli imati ili ste nekad imali infekciju virusom hepatitisa B. Ovaj lijek može dovesti do ponovne aktivacije te infekcije. Liječnik će možda provjeriti imate li znakova infekcije prije i tijekom liječenja.

➔ **Obavijestite svog liječnika** ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova ili simptoma: pogoršanje umora, žutu boju kože ili bjeloočnica i tamnu boju mokraće. Ako imate simptome infekcije virusom hepatitisa B, liječnik može odlučiti odgoditi ili prekinuti liječenje lijekom Blenrep.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Blenrep

➔ **Obavijestite svog liječnika** ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Nije poznato hoće li Blenrep utjecati na nerođeno dijete. Ne preporučuje se primjenjivati ovaj lijek u trudnoći.

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete:

➔ **Obratite se svom liječniku** prije nego primite ovaj lijek.

Ako ste žena koja može zatrudnjati:

- Liječnik će zatražiti da prije početka liječenja lijekom Blenrep napravite test na trudnoću.
- Morate koristiti učinkovitu metodu **kontrole začeca** (*kontracepciju*) tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Blenrep.

Ako ste muškarac koji može začeti dijete:

- Morate koristiti učinkovitu metodu **kontrole začeca** (*kontracepciju*) tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Blenrep.

Dojenje

Nije poznato prelazi li Blenrep u majčino mlijeko. Ne smijete dojiti tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon posljednje doze ovog lijeka.

Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku.

Plodnost

Muškarcima i ženama koji će primati ovaj lijek, a koji žele imati djecu preporučuje se savjetovanje o plodnosti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Blenrep može uzrokovati probleme s vidom koji mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

→ **Nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima** osim ako ste sigurni da Vam lijek ne utječe na vid. Obratite se svom liječniku ako niste sigurni.

Blenrep sadrži polisorbata i natrij

Ovaj lijek sadrži 0,28 mg polisorbata 80 (E433) u jednoj bočici od 70 mg odnosno 0,4 mg polisorbata 80 (E433) u jednoj bočici od 100 mg, što odgovara 0,2 mg/ml po bočici. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se Blenrep primjenjuje

Vaš liječnik će odrediti točnu dozu lijeka Blenrep. Doza se računa na temelju Vaše tjelesne težine.

Blenrep se primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji se koriste za liječenje multiplog mijeloma.

- Kada se primjenjuje s bortezomibom i deksametazonom preporučena početna doza lijeka Blenrep iznosi 2,5 mg po kilogramu tjelesne težine svaka 3 tjedna.
- Kada se primjenjuje s pomalidomidom i deksametazonom preporučena početna doza lijeka Blenrep iznosi 2,5 mg po kilogramu tjelesne težine za prvu dozu, a zatim 1,9 mg po kilogramu tjelesne težine svaka 4 tjedna.

Liječnik ili medicinska sestra davat će Vam ovaj lijek kap po kap (*drip infuzijom*) u venu tijekom 30 minuta.

Liječnik će se s Vama dogovoriti koliko Vam je terapija potrebno. Liječenje će se nastaviti do pogoršanja bolesti ili pojave neprihvatljivih nuspojava. Liječnik će s Vama razgovarati o trajanju liječenja.

Prije infuzije morate primijeniti kapi za oko koje će podmazati i ovlažiti oči (*umjetne suze bez konzervansa*). Nastavite koristiti kapi za oko najmanje 4 puta na dan dok se liječite lijekom Blenrep.

→ **Pročitajte informacije** u odlomku „Problemi s očima” u dijelu 2. ove upute.

Ako primite više lijeka Blenrep nego što ste trebali

Ovaj lijek će Vam dati liječnik ili medicinska sestra. Nije vjerojatno da ćete primiti previše lijeka (predoziranje), no ako se to dogodi, liječnik će Vas nadzirati zbog moguće pojave nuspojava.

Ako ste propustili dozu lijeka Blenrep

Vrlo je važno da dolazite na sve dogovorene termine kako bi se osiguralo da liječenje djeluje. Ako propustite termin, dogovorite novi što je prije moguće.

→ Obratite se svom liječniku ili bolnici što je prije moguće da dogovorite novi termin.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Odmah potražite liječničku pomoć prije nego što primite sljedeću planiranu dozu ako se pojavi bilo koja od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- bolest COVID-19. Simptomi mogu uključivati:
 - vrućicu
 - zimicu
 - kašalj
 - grlobolju
 - začepljen nos ili curenje nosa
 - novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa
- infekcija pluća (*pneumonija*). Simptomi mogu uključivati:
 - nedostatak zraka
 - bol u prsnom košu
 - pojavu ili pogoršanje kašlja
- neuobičajen nastanak modrica i krvarenje zbog niskog broja jedne vrste krvnih stanica koje se zovu trombociti i koje pomažu u zgrušavanju krvi (*trombocitopenija*)
→ **Pročitajte informacije** u odlomku „Neuobičajen nastanak modrica i krvarenje” u dijelu 2. ove upute.
- nizak broj bijelih krvnih stanica (*neutropenija*), što može povećati rizik od infekcija. Simptomi mogu uključivati:
 - vrućicu
 - zimicu
 - osjećaj umora
- vrućica (*pireksija*). Simptomi mogu uključivati:
 - zimicu
 - navale crvenila

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- upala pluća (*pneumonija*) uzrokovana bolešću COVID-19. Simptomi mogu uključivati:
 - nedostatak zraka ili otežano disanje
 - kašalj
 - bol u prsnom košu
 - vrućicu
 - izrazit umor
 - smetenost
- reakcije povezane s infuzijom
Neke osobe mogu kod primjene infuzije imati reakciju nalik alergijskoj reakciji. Te se reakcije obično javljaju unutar nekoliko minuta ili sati, no mogu se javiti i do 24 sata nakon primjene. Simptomi mogu uključivati:
 - navale crvenila
 - zimicu
 - vrućicu
 - otežano disanje
 - ubrzane otkucaje srca
 - pad krvnog tlaka→ **Odmah potražite liječničku pomoć** ako mislite da imate reakciju.

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- poremećaj krvnih žila u jetri (*porto-sinusoidalni vaskularni poremećaj*), koji može uzrokovati:
 - odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije i dugoročne tegobe kao što su povišen tlak u krvnim žilama trbuha (*portalna hipertenzija*)
 - oticanje krvnih žila (*varikoziteti*) u jednjaku (cijevi koja povezuje usta i želudac)
 - ili nakupljanje tekućine u trbuhu, što može uzrokovati bol u trbuhu, povećanje tjelesne težine ili oticanje trbuha (*ascites*)

Ostale nuspojave

Sljedeće nuspojave su prijavljene kod primjene lijeka Blenrep zajedno s bortezomibom i deksametazonom odnosno zajedno s pomalidomidom i deksametazonom. Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- problemi s očima, uključujući:
 - zamagljen vid
 - promjene na površini oka
 - suhe oči
 - osjetljivost na svjetlost (*fotofobija*)
 - osjećaj nečega u oku (osjećaj stranog tijela u oku)
 - nadraženost oka
 - bol u oku
 - oslabljen vid
 - zamućenje očne leće (*katarakta ili siva mrena*)
- ➔ **Pročitajte informacije** u odlomku „Problemi s očima” u dijelu 2. ove upute.
- prehlada ili simptomi nalik prehladi, kao što su kašalj, curenje nosa ili grlobolja (*infekcija gornjeg dišnog sustava*)
- nizak broj crvenih krvnih stanica koje prenose kisik u krvi (*anemija*), što uzrokuje slabost i umor
- nizak broj bijelih krvnih stanica u krvi, koje pomažu u borbi protiv infekcija (*limfopenija*)
- poteškoće s usnivanjem i spavanjem te loša kvaliteta sna (*nesanica*)
- oštećenje živaca (*neuropatije*)
- kašalj
- proljev
- mučnina
- zatvor
- odstupanja u nalazima krvnih pretraga koja ukazuju na jetrene tegobe (*alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, gama-glutamilttransferaza*)
- bol u zglobovima
- bol u leđima
- osjećaj umora (*umor*)

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- drugi problemi s očima, uključujući:
 - povećano stvaranje suza (*suzenje ili lakrimacija*)
 - dvoslike (*diplopija*)
 - svrbež očiju (*pruritus oka*)
 - nelagodu u oku
 - čireve na oku, koji mogu biti praćeni infekcijom (*infektivni keratitis*)
 - probleme s vidom
- infekcija u dijelovima tijela koji prikupljaju i izlučuju mokraću (*infekcija mokraćnog sustava*)
- upala dišnih putova u plućima (*bronhitis*)
- niske razine bijelih krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcija (*leukopenija*)
- niske razine bijelih krvnih stanica praćene vrućicom (*febrilna neutropenija*)
- niske razine protutijela koja se nazivaju imunoglobulini u krvi, a koja pomažu u borbi protiv infekcija (*hipogamaglobulinemija*)
- smanjen apetit
- otežano disanje (*dispneja*)
- povraćanje
- osip
- odstupanja u razinama kreatin fosfokinaze u krvi

- mokraća zapjenjenog, pjenušavog ili mjehuričastog izgleda, što ukazuje na visoku razinu proteina u mokraći (*albuminurija*)
- slabost (*astenija*)

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- ponovna pojava infekcije virusom hepatitisa B ako ste u prošlosti već imali hepatitis B
→ **Pročitajte informacije** u odlomku „Ako imate ili ste nekad imali infekciju virusom hepatitisa B” u dijelu 2. ove upute.
- nedostatak zraka, bol u prsnoj koži i kašalj zbog upale pluća (*pneumonitis*)
→ **Pročitajte informacije** u odlomku „Upala pluća” u dijelu 2. ove upute.

Ostale prijavljene nuspojave (nepoznate učestalosti):

- smanjena osjetljivost (*hipoestezija*) rožnice (prozirnog sloja na prednjem dijelu oka koji pokriva zjenicu i šarenicu)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljuvanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Blenrep

Za čuvanje ovog lijeka i pravilno zbrinjavanje neiskorištenog lijeka odgovorni su liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Sljedeće informacije namijenjene su zdravstvenim radnicima:

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Rekonstituirana otopina može se čuvati do 4 sata na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) ili u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Razrijeđena otopina može se prije primjene čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) tijekom najviše 24 sata. Ne smije se zamrzavati. Ako se razrijeđena otopina čuva u hladnjaku, prije primjene treba pričekati da postigne sobnu temperaturu. Razrijeđena otopina za infuziju može se čuvati na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) tijekom najviše 6 sati.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Zdravstveni radnik bacit će lijekove koji se više ne koriste. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Blenrep sadrži

Djelatna tvar je belantamab mafodotin. Jedna bočica praška sadrži 70 mg odnosno 100 mg belantamab mafodotina. Nakon rekonstitucije otopina sadrži 50 mg belantamab mafodotina po ml.

Drugi sastojci su natrijev citrat dihidrat, citratna kiselina hidrat (E330), trehaloza dihidrat, dinatrijev edetat i polisorbat 80 (E433) (pogledajte dio 2. „Blenrep sadrži polisorbat i natrij”).

Kako Blenrep izgleda i sadržaj pakiranja

Blenrep 70 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat) i Blenrep 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat) dolaze u obliku praška bijele do žute boje u staklenoj bočici s gumenim čepom i uklonjivom plastičnom kapicom. Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

Irska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor ehf.
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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za uporabu i rukovanje, rekonstituciju i primjenu korak po korak

Naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati u bolesnikovu zdravstvenom kartonu.

Potreban je oprez pri rukovanju i pripremi lijeka Blenrep. Treba se pridržavati postupaka za pravilno rukovanje i zbrinjavanje antitumorskih lijekova.

Priprema otopine za infuziju

Blenrep je citotoksičan antitumorski lijek. Obavezno je pridržavati se pravilnih postupaka za rukovanje lijekom. Za rekonstituciju i razrjeđivanje otopine za primjenu doze treba koristiti aseptičnu tehniku.

Izračunajte dozu (mg), ukupan volumen (ml) otopine lijeka koji je potreban i broj potrebnih bočica lijeka na temelju bolesnikove stvarne tjelesne težine (kg).

Rekonstitucija

1. Izvadite bočicu(e) lijeka Blenrep iz hladnjaka i pričekajte približno 10 minuta da postigne(u) sobnu temperaturu.
2. Rekonstituirajte sadržaj svake bočice od **70 mg** dodavanjem **1,4 ml** vode za injekcije da biste dobili koncentraciju od 50 mg/ml. Nježno vrtite bočicu kružnim pokretima da biste postigli otapanje. Nemojte je tresti.
3. Rekonstituirajte sadržaj svake bočice od **100 mg** dodavanjem **2 ml** vode za injekcije da biste dobili koncentraciju od 50 mg/ml. Nježno vrtite bočicu kružnim pokretima da biste postigli otapanje. Nemojte je tresti.
4. Vizualno pregledajte rekonstituiranu otopinu kako biste provjerili sadrži li čestice i je li promijenila boju. Rekonstituirana otopina mora biti bistra do opalescentna, bezbojna do žuto-smeđa tekućina. Bacite rekonstituiranu otopinu ako su u njoj prisutne druge čestice osim prozirnih do bijelih proteinskih čestica.

Upute za razrjeđivanje prije intravenske primjene

1. Iz svake bočice izvucite volumen potreban za izračunatu dozu.
2. Dodajte potrebnu količinu lijeka Blenrep u infuzijsku vrećicu koja sadrži 250 ml otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %). Promiješajte razrijeđenu otopinu nježno okrećući vrećicu. Konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 0,2 mg/ml i 2 mg/ml. Nemojte tresti vrećicu.
3. Bacite svu neupotrijebljenu rekonstituiranu otopinu lijeka Blenrep koja preostane u bočici.

Ako se razrijeđena otopina ne primijeni odmah, može se čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) tijekom najviše 24 sata prije primjene. Ako se razrijeđena otopina čuva u hladnjaku, prije primjene treba pričekati da postigne sobnu temperaturu. Razrijeđena otopina može se čuvati na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) tijekom najviše 6 sati (uključujući vrijeme primjene infuzije).

Upute za primjenu

1. Primijenite razrijeđenu otopinu isključivo intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od približno 30 minuta koristeći set za infuzijski načinjen od poli(vinilklorida) ili poliolefina. Ako primjena potraje duže od 30 minuta, ne smije se premašiti dopušteno vrijeme uporabe razrijeđenog lijeka od 6 sati, što uključuje i pripremu i primjenu doze.
2. Razrijeđenu otopinu nije potrebno filtrirati. Međutim, ako se razrijeđena otopina ipak filtrira, preporučuje se koristiti poli(etersulfonski) (PES) filtar veličine pora od 0,2 µm ili 0,22 µm.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.